

Z OBSAHU

■ KLÍŠŤOVÁ ENCEFALITIDA – STÁLE VÍCE OTAZNÍKŮ NEŽ JASNÝCH ODPOVĚDÍ

Klíšťová encefalitida, onemocnění způsobené virem klíšťové encefalitidy, představuje v oblastech střední a východní Evropy a v Rusku jednu z nejdůležitějších a nejzávažnějších infekčních chorob postihujících centrální nervovou soustavu člověka...

■ JAK PŘEKONAT NÍZKOU PROOČKOVANOST PROTI CHŘÍPCE V ČR

Každoročně chřipka postihuje 5–15 % obyvatel naší planety, způsobuje oběti na lidských životech, dlouhodobé zdravotní komplikace i značné finanční ztráty. Závažnou formou této nákazy ročně onemocní 3–5 milionů osob, pro 250 000 až 500 000 z nich končí smrtelně...

■ OČKOVÁNÍ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S CHOPN A ASTHMA BRONCHIALE

Vakcinace představuje významnou možnost prevence závažných infekčních onemocnění. Stále více se v posledních letech pozornost zaměřuje na vakcinaci dospělých. Důraz je mimo jiné kladen na vakcinaci osob s chronickým onemocněním...

■ PROBLEMATIKA VIROVÝCH HEMORAGICKÝCH HOREČEK

Virové hemoragické horečky jsou skupinou různorodých onemocnění vyvolávaných virem z několika odlišných virových čeledí. Jedná se o akutní virová horečnatá onemocnění, vyznačující se nevolností, myalgii a vyčerpaností, dominujících při generalizované poruše cévní permeability a regulace...

■ HOREČKA DENGUE – EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIKA A NOVÁ KLASIFIKACE WHO

Horečka dengue představuje celosvětově nejrozšířenější arbovirózu...

INDEXED IN:

Embase
Scopus

www.vakcinologieaktualne.cz

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

RotarixTM
Živá rotavirová vakcína

AKCE
příspěvek pro pojištěnce
VZP pro rok 2013
500 Kč



Ochrana ve dvou perorálních dávkách²

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Rotarix. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Živá rotavirová vakcína. Perorální suspenze v předplněném perorálním aplikátoru. 1 dávka (1,5 ml) obsahuje: Rotavirus RIX414 humanum vivum attenuatum – ne méně než $10^{6,0}$ CCID₅₀. **KLINICKÉ ÚDAJE: Terapeutické indikace:** Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí ve věku 6 až 24 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí (viz protektivní účinnost). **Dávkování a způsob podání:** Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávku možno podat od 6 týdnů 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 2 dávkové 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 kteroukoli z pomocných látek. Hypersenzitivita po předchozím podání rotavirových vakcín, intususcepce v anamnéze, nekorigovaná vrozená malformace gastrointestinálního traktu s možnou predispozicí ke vzniku intususcepce. Subjekty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID). Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním, příjmem 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. **V klinických studiích nebylo pozorováno zvýšené riziko intususcepce při podání vakcíny Rotarix v porovnání s placebem. Avšak, na základě postmarketingových bezpečnostních studií nelze vyloučit malé zvýšení rizika intususcepce během 31 dní, většinou během 7 dní po podání první dávky vakcíny Rotarix.** Proto, jako preventivní opatření by měli zdravotníci pracovníci sledovat jakékoliv příznaky svědčící pro intususcepci (závažné bolesti břicha, úporné zvracení, krvavé stolice, nadmutí břicha a/nebo vysoká horečka). Při výskytu těchto příznaků by rodiče/opatrovníci měli být požádáni o okamžité hlášení takových příznaků. Byly pozorovány případy přenosu vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby v kontaktu s očkovanými jedinci bez vyvolání klinických symptomů. Osoby v kontaktu s čerstvě očkovanými 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 týdnů věku (gestačních) 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. Rozsah ochrany, kterou by Rotarix mohl poskytnout vůči ostatním rotavirovým kmenům, které necirkulovaly v klinických studiích, není v současnosti znám. **Klinické studie, z nichž byly získány údaje o účinnosti, byly prováděny v Evropě, ve Střední a v Jižní Americe, Africe a Asii. 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 séroskupiny C. Současné podání Rotarixu a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Průmerné, 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 klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené nejběžnějšími rotavirovými genotypy G1P8, G2P4, G3P8, G4P8 a G9P8. Navíc byla prokázána účinnost proti vzácným rotavirovým genotypům G8P4 (závažná gastroenteritida) a G12P6 (jakákoliv gastroenteritida). Tyto kmeny cirkulují po celém světě.** V klinické studii byl 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 jakékoliv 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: Inkompatibility:** Rotarix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Vakcína se má použít ihned po otevření. **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/PRODLUŽENÍ REGISTRACE:** 21. 2. 2006. **DATUM REVIZE TEXTU:** 25. 7. 2013. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se prosím seznáňte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete i v souhrnu přípravků na: www.gsk.compendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cs.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 26. 9. 2013.



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 7, 2013, 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 Cabrnová

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

Mezinárodní redakční rada (International Editorial Board)

Prof. Zsófia Mészner, M.D.

Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

Prof. Vytautas Usonis, M.D.

Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Vydavatel (Publisher)

Mladá fronta a. s., Mezi Vodami 1952/9

143 00 Praha 4, www.mf.cz

Generální ředitel

Ing. David Hurta

Ředitel Medical Services

Karel Novotný, BA (Hons)

Kreativní ředitel

René Decastelo

Art Director

Petr Honzátka

Grafika a technické zpracování (DTP)

Petra Tejnická

Odpovědná redaktorka

MUDr. Andrea Skálová

Korektury (Copy Editor)

Jindřiška Bláhová

OBCHODNÍ ODDĚLENÍ (Advertising)

fax 225 276 444

Dana Vavřínková, tel. 225 276 299

e-mail: vavrinkova@mf.cz

MARKETING

ředitelka marketingu novin a časopisů

Hana Holková

Brand Manager Kristýna Dytrychová

DISTRIBUCE A VÝROBA

ředitelka distribuce a výroby Soňa Štarhová

manažerka předplatného Jana Horáková

výroba Monika Šnaidrová

DISTRIBUCE (Distributed by)

A.L.L. production s. r. o., P. O. BOX 732, 111 21, Praha 4

tel. 800 248 248, e-mail: mladafronta@predplatne.cz,

www.mf.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se

řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro

předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

EUROPRINT a. s.

Všechny publikované články procházejí recenzí

(A peer-reviewed journal).

Rukopis byl předán do tisku 24. 10. 2013.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace

vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenesé odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost

za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerčního povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné

stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je

povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2013

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegyně a kolegové,

před několika dny proběhly již 9. hradecké vakcinologické dny. Rekordní počet 550 přihlášených účastníků předčil i nejspolehlivější představy organizátorů a ukázal, že Vám problematika očkování není lhostejná. Po organizační stránce doznaly Vakcinologické dny řadu změn a staly se ještě více interaktivní než kdy v minulosti. Kromě již osvědčeného kulatého stolu věnovaného palčivým odborným, ale i legislativním, ekonomickým či administrativním otázkám spojeným s praktickými problémy kolem očkování byl nově zařazen blok „pro a proti“. Tento blok se setkal s velmi pozitivními ohlasy a nepochybně obhájil i napřesrok své místo na slunci. Nově byla zařazena také sekce pro praktické lékaře pro dospělé a i zde názory účastníků směřují k dalšímu rozvoji této aktivity. Odborná témata byla prezentována klasickou formou vyžádaných sdělení s prostorem na diskusi. Největší hvězdou 9. ročníku Hradeckých vakcinologických dnů byl světoznámý finský profesor Timo Vesikari, který je v oblasti rotavirových infekcí nepochybně osobou nejpovolanější z celosvětového hlediska, o čemž výmluvně vypovídá i po něm pojmenovaná Vesikariho škála.

Na straně druhé byl omezen čas na satelitní sympozia na minimum. Nedá se říci, že by to byl primární cíl organizátorů, avšak současná ekonomická krize již plně dorazila i do sektoru zdravotnictví. Klesají sponzorské příspěvky i ochota inzerovat v různých periodikách. To je velkým rizikem nejen pro konferenci, ale i pro náš časopis.

Hradecké dny však nejsou jen akcí odbornou, ale i společenskou. Jsou unikátní možností, kdy se setkávají lidé různých odborností, které spojuje právě vakcinologie. Kromě sdělení nových vědeckých a obecně odborných poznatků můžeme i vnitřně rozvíjet naši komunitu a alespoň večer se na pár okamžiků zastavit a pohovořit s přáteli. Čas neuvěřitelně pádá a není to tak dlouho, kdy jsme zahajovali první ročník. Příklad je již výroční desátý a já věřím, že hradeckým organizátorům zachováte svou přízeň, která nepochybně zavazuje, a já si Vás už nyní do Hradce Králové dovoluji pozvat.

Ne všechny informace jsou však pozitivní. Během jednání jsme se bohužel dozvěděli také velmi smutnou zprávu. Po dlouhé a těžké nemoci nás navždy opustil dne 27. září 2013 MUDr. Pavel Neugebauer, dlouholetý předseda Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR. Čest jeho památce.

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

Ted' se nosí zodpovědnost

Nechte své dítě očkovat proti závažným pneumokokovým infekcím. Zeptejte se ošetřujícího lékaře na vakcínu Prevenar 13.



Přípravek 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 ostatní vakcíny ani přípravek Prevenar 13 nebude chránit 100 % očkovaných osob. V klinických studiích byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a nespavost. Přecitlivělost na jakoukoliv složku přípravku představuje kontraindikaci jeho užití. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním.

Prevenar 13 je registrovaný léčivý přípravek, jehož výdej je vázán na lékařský předpis.
Přečtěte si, prosím, pečlivě příbalovou informaci. O možnostech očkování se poraďte se svým lékařem.



EDITORIAL	155
■	
PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)	
Klíšťová encefalitida – stále více otazníků než jasných odpovědí Tick-borne encephalitis: still more questions than answers <i>Mgr. Martin Palus, doc. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.</i>	158
Jak překonat nízkou proočkovanosť proti chřipce v ČR How to overcome low vaccination rates against influenza in the Czech Republic <i>doc. MUDr. Rastislav Maďar, Ph.D.</i>	165
Očkování dospělých pacientů s CHOPN a asthma bronchiale Vaccination of adults with COPD and asthma bronchiale <i>MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Pavel Kosina, Ph.D., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., prof. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D.</i>	169
Problematika virových hemoragických horeček Viral hemorrhagic fevers <i>doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., MUDr. Petr Prášil, Ph.D., Mgr. Radek Sleha, Mgr. Lenka Kaislerová, Ing. Monika Coufalová, RNDr. Petra Mosio, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.</i>	173
■	
ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, RECENSION, INFORMATION)	
IX. hradecké vakcinologické dny The 9th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové	176
■	
KAZUISTIKA (CASE REPORT)	
Horečka dengue – epidemiologie, diagnostika a nová klasifikace WHO Dengue fever – epidemiology, diagnostics and new WHO classification <i>MUDr. Milan Trojánek, Jan Maixner, Mgr. Naděžda Sojková, MUDr. Hana Roháčová, Ph.D., doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc., MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.</i>	186
■	
AKTUALITY (CURRENT NEWS)	
Výskyt Seoul hantaviru v UK – Anglie, Wales SEOUL hantavirus in UK – England and Wales <i>prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.</i>	192
■	
ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)	
Novinky ve vakcinologii News in vaccinology <i>doc. RNDr. Vanda Boštíková</i>	195
■	
EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)	
Slovenské imunizační schéma The immunization schedule of Slovakia	197
■	
PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)	
<i>MUDr. Pavel Kosina</i>	198

Klíšťová encefalitida – stále více otazníků než jasných odpovědí

Tick-borne encephalitis: still more questions than answers

Mgr. Martin Palus^{1,2}, doc. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.^{1,2,3}

¹Parazitologický ústav, Biologické centrum Akademie věd České republiky,

²Přírodovědecká fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích,

³Oddělení virologie, Výzkumný ústav veterinárního lékařství Brno

Souhrn:

Klíšťová encefalitida je v našich podmínkách jednou z nejdůležitějších a nejzávažnějších infekcí centrálního nervového systému člověka. Navzdory medicínskému významu této choroby o ní však víme stále velmi málo. Nedostatečně prozkoumaná zůstává především patogeneze klíšťové encefalitidy. Nově se objevují práce, které poukazují na význam imunopatologických reakcí při encefalitidách způsobených flaviviry, včetně klíšťové encefalitidy. Kromě toho se ukazuje, že samotný průběh klíšťové encefalitidy je ovlivněn řadou faktorů, mezi které patří například i genotyp pacienta. Cílem tohoto přehledového článku je poukázat na tyto nové poznatky, které zásadním způsobem mění náš dosavadní pohled na toto závažné onemocnění.

Klíčová slova: klíšťová encefalitida, virus klíšťové encefalitidy, imunopatologie

Summary:

In Europe, tick-borne encephalitis represents one of the most important and serious infections of the central nervous system of humans. Despite the medical importance of this disease, pathogenesis of tick-borne encephalitis remains largely unknown. Recently, several reports indicate the importance of immunopathology during the development of encephalitides caused by flaviviruses, including tick-borne encephalitis. The development of the infection is, however, influenced by several factors, including host genotype. The goal of this review is to summarize these new data that change our understanding of this important human disease.

Keywords: tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus, immunopathology

Vakcinologie 2013;7:158–164.

Úvod

Klíšťová encefalitida (KE), onemocnění způsobené virem klíšťové encefalitidy (VKE), představuje v oblastech střední a východní Evropy a v Rusku jednu z nejdůležitějších a nejzávažnějších infekčních chorob postihujících centrální nervový systém (CNS) člověka. V rámci VKE rozlišujeme tři subtypy – evropský (dříve označovaný jako virus středoevropské KE), sibiřský a dálnovýchodní (dříve virus ruské jaro-letní encefalitidy). Zástupci jednotlivých subtypů se navzájem liší svými biologickými vlastnostmi: kmeny spadající do evropského subtypu obvykle způsobují lehčí formu onemocnění, zatímco dálnovýchodní kmeny vyvolávají velmi těžké encefalitidy. VKE je tzv. arbovirus, tedy virus přenášený krev sajícími členovci. V Evropě je hlavním přenašečem VKE klíště obecné, *Ixodes ricinus*. Závažnost KE je závislá na

věku postižené osoby a je úměrná rozvoji encefalitidy. Trvalé následky se objevují u třetiny pacientů a často jsou spojeny s kognitivními dysfunkcemi. Onemocnění se v Evropě objevuje v nerovnoměrně rozložených ohniskových oblastech daných ekologickými a klimatickými podmínkami pro výskyt přenašečů i rezervoárových organismů. Změna klimatu a větší obliba různých volnočasových aktivit, při nichž může dojít ke kontaktu člověka s klíštětem, přispívají k nárůstu počtu osob postižených klíšťovou encefalitidou pozorovanému v posledních desetiletích. V České republice je zaznamenáváno 500–800 diagnostikovaných případů KE ročně (maximum 1029 případů KE v roce 2006); v letech 2006–2011 bylo zaznamenáno 13 případů úmrtí na KE (EpiDat – databáze Státního zdravotního ústavu v Praze; použita data za posledních deset let). Celosvětově se

pak eviduje přibližně 10–12 tis. případů KE za rok (1). Je zavedena spolehlivá sérologická diagnostika KE, ale chybí specifický lék. Nejúčinnějším způsobem ochrany před infekcí VKE je preventivní očkování.

Třebaže KE představuje již po více než půlstoletí značný zdravotnický problém, víme o ní stále poměrně málo. Klasické studie se věnovaly především ekologii a epidemiologii VKE, přičemž ale i tyto práce v poslední době podléhají díky využití nejmodernějších metod molekulární biologie značné revizi a objevují se i v této oblasti nové otazníky. Především ale zůstává stále nedostatečně prozkoumaná patogeneze samotného onemocnění KE. Nově se objevují práce, které poukazují na význam imunopatologických reakcí při encefalitidách způsobených flaviviry, včetně KE. Kromě toho se ukazuje, že samotný průběh KE je ovlivněn řadou faktorů, mezi něž

patří například i genotyp pacienta. Cílem tohoto přehledového článku je poukázat na tyto nové poznatky, které zásadním způsobem mění náš dosavadní pohled na toto závažné onemocnění.

Virus klíšťové encefalidity – obecná charakteristika

VKE je RNA virus patřící do rodu Flavivirus, čeledi Flaviviridae (2). Rod Flavivirus je tvořen více než 50 druhy virů. Zástupce rodu Flavivirus dále dělíme podle přenašeče do tří skupin: viry bez známého přenašeče, viry přenášené komáry a viry přenášené klíšťaty (3). Mnohé z virů náležejících do těchto skupin představují významné lidské patogeny, například virus dengue, virus japonské encefalidity, virus západního Nilu či virus žluté zimnice.

Skupina flavivirů přenášených klíšťaty je následně členěna na dvě podskupiny podle hostitelské preference (mořští ptáci a savci). VKE přísluší do savčí podskupiny flavivirů (4, 5).

Do tzv. „sérologické skupiny klíšťové encefalidity“ řadíme kromě VKE např. virus vrtivky (Louping ill virus), virus Langat a virus Powassan. Další dva příbuzné viry ze stejné skupiny, virus omské hemoragické horečky a virus horečky Kyasanurského lesa, způsobují infekce projevující se jako hemoragické horečky spíše než encefalidity (6, 7).

Genom VKE je tvořen jednovláknovou RNA pozitivní polarity. Průměr celého virionu je asi 50 nm. Virový genom o velikosti asi 11 kb obsahuje jeden otevřený čtecí rámec (ORF, z angl. open reading frame), který kóduje polyprotein tvořený 3414

aminokyselinami. Tento polyprotein je posttranslačně štěpen buněčnými a virovými proteázami na tři strukturální proteiny (C, M a E) a sedm nestructurních proteinů (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B a NS5) (obr. 1).

ORF je ohraničený na 5 (asi 130 nukleotidů) a 3 (350–750 nukleotidů) konci netranslatovanou oblastí (obr. 1). RNA v těchto oblastech tvoří sekundární struktury, které pravděpodobně mají důležitou úlohu při replikaci genomu, translaci a balení virové nukleové kyseliny do kapsidy viru (10).

Nukleokapsida viru je ikosaedrální symetrie a je tvořena virovým genomem, který je spojen s bazickým kapsidovým proteinem C. Celá nukleokapsida představuje elektrodenzní jádro. Toto jádro je obaleno lipidovou dvojrůstvou, v níž jsou obsaženy dva glykoproteiny – protein E (envelope) a protein M (membrane). Protein M se tvoří štěpením z nezralého prekurzoru prM při průchodu virionu z hostitelské buňky. Protein E je hlavním povrchovým antigenem virové částice, který interaguje s buněčnými receptory a zprostředkovává fúzi viru s buněčnou membránou. V savčích buňkách také indukuje tvorbu virus-neutralizačních protilátek, které hrají důležitou roli v protiviřové imunitní odpovědi (11).

Celý proces replikace VKE v hostitelské buňce je znázorněn na obrázku 2.

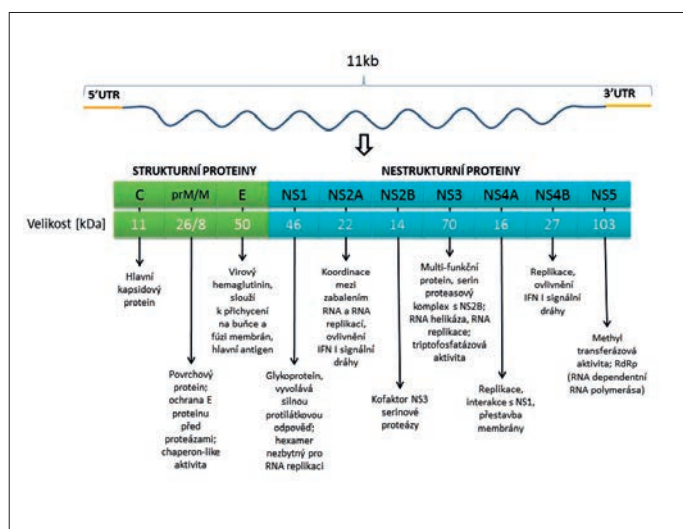
Ekologie viru klíšťové encefalidity

VKE je přenášen klíšťaty z rodu Ixodes. V přirozeném prostředí je tedy jeho výskyt úzce spjat s ekologií a biologií klíštěte,

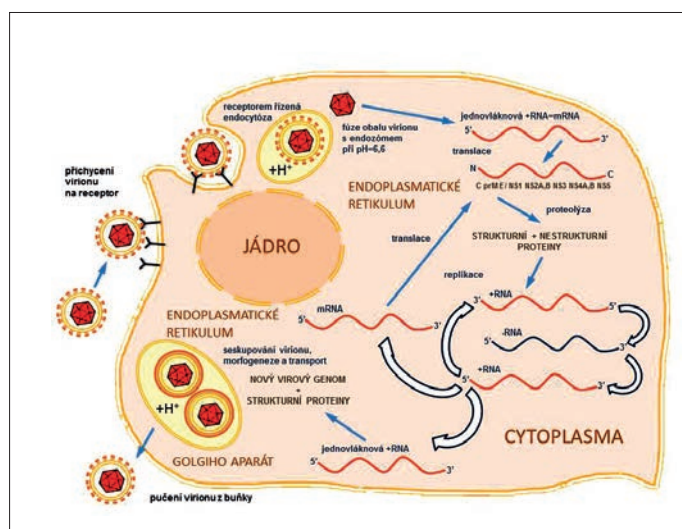
s oblastmi rozšíření klíšťat a obdobím jejich aktivity (13). Přenašeči jsou zejména druhy *Ixodes persulcatus* jako majoritní vektor zástupců subtypu sibiřského a dálnovýchodního (14) a *Ixodes ricinus* jako hlavní vektor zástupců evropského subtypu VKE (15). Jak již bylo zmíněno, výskyt klíšťat je závislý na různých biotických i abiotických podmínkách (teplotě, vlhkosti, vegetaci, výskytu drobných hlodavců apod.). Tyto podmínky determinují rozšíření klíšťat a definují přinejmenším 20–30 tisíc přírodních ohnisek infekce VKE napříč světovou koulí od Evropy po Japonsko (16).

Klíště jednou infikované VKE zůstává nakaženo po celý život. Udržení VKE v ohnisku je usnadněno transstadiálním (mezi jednotlivými vývojovými stadii klíšťat) a transovariálním přenosem (z infikované matky na potomstvo) (obr. 3). K infekci klíšťat VKE může dojít tzv. viremickým nebo neviremickým způsobem. Neviremický přenos nákazy nastává při společném sání infikovaných a neinfikovaných klíšťat na drobných hlodavcích (17). Tito hlodavci mají majoritní vliv na udržení VKE v přírodě (18). Člověk je pouze náhodným hostitelem a nesehrává žádnou roli v cirkulaci VKE v přírodě.

V oblasti ekologie VKE stále zůstává řada otázek nevyřešená. Není zcela jasné, jak velkou roli sehraává neviremický přenos v cirkulaci VKE, nakolik je klíčový transovariální způsob přenosu, jakou roli má na biologické vlastnosti viru několikanásobné pasážování v klíštěti vlivem transstadiálního, transovariálního a neviremického přenosu. Zůstává otázkou, nakolik je



Obr. 1 Schéma flaviviridového genomu s funkcí jednotlivých proteinů (9)



Obr. 2 Schematické zobrazení replikačního cyklu VKE v hostitelské buňce (12)

důležitá dlouhodobá a vysoká hladina viremie u drobných hlodavců. Molekulární fylogeografie přináší nové poznatky o šíření viru v prostoru i čase (19, 20), lokální mikroevoluce virů v přírodním ohnisku a případně vzájemná interakce různých virových variant ve stejných přenašečích nebo rezervoárech zůstává však stále neobjasněna.

Průběh infekce a klinické projevy klíšťové encefalitidy

K nákaze člověka VKE nemusí dojít pouze sáním infikovaného klíštěte. Jsou známy případy KE po požití kontaminovaného nepasterizovaného mléka od infikovaných koz, ovcí či krav nebo mléčných produktů (21) (obr. 3). Například v roce 1951 propukla v Rožňavě na středním Slovensku epidemie KE, kdy bylo kontaminovaným mlékem nakaženo přes 600 lidí. V poslední době se objevují spíše menší lokální epidemie alimentární KE. Retrospektivní analýza odhalila, že v letech 1997–2008 mělo asi 0,9 % případů KE v ČR alimentární původ (22). Na Slovensku má alimentární původ až 9 % případů KE.

Na základě sérologických průzkumů se odhaduje, že až 70–95 % lidských infekcí KE je asymptomatických.

U dvou třetin případů probíhá KE jako dvoufázové onemocnění. Po přísátí infikovaného klíštěte dochází k přenosu VKE a jeho replikaci v podkožní tkáni (17). Hlavní úlohu zde hrají dendritické a Langerhansovy buňky. Virus se pak dále šíří do spádových lymfatických uzlin, kde

dochází k jeho dalšímu pomnožení. Po relativně krátké inkubační době (7–14 dní) nastává první, tzv. viremická, fáze infekce (22, 23). Virus proniká do různých tkání a orgánů v těle. Projev příznaků trvá kolem 1–8 dnů. Příznaky během první fáze se podobají chřipkovému onemocnění (horečka, únava, nevolnost, malátnost, bolest hlavy a bolest celého těla). Mezi první a druhou fází se nachází 7denní bezpříznakový interval, kdy dochází k pomnožení viru v periferních orgánech, zejména retikuloendoteliálního systému (24). Následně nastává sekundární viremie, během které virus proniká dosud neznámým způsobem přes hematoencefalickou bariéru do CNS.

Mechanismy, jakými VKE překonává hematoencefalickou bariéru, nebyly doposud zcela objasněny (25). Dříve popsané porušení hematoencefalické bariéry je spíše následkem infekce v CNS, ale není nutné pro vstup viru do CNS (26).

Tato druhá fáze onemocnění nastává u asi 20–30 % případů infikovaných osob a je charakterizována projevy meningitidy až těžké encefalitidy (27). Patologie v CNS je do značné míry výsledkem zánětlivé imunitní odpovědi vyvolané infekcí VKE a s tím spojenou imunopatologickou odpovědí v mozkové tkáni.

Klinické formy KE dělíme zejména na tři základní formy: horečnatá, meningeální a meningoencefalitická (obr. 4) (28), existují však i další formy.

Horečnaté onemocnění se objevuje zhruba u jedné třetiny pacientů s KE. V případě této klinické formy obvykle

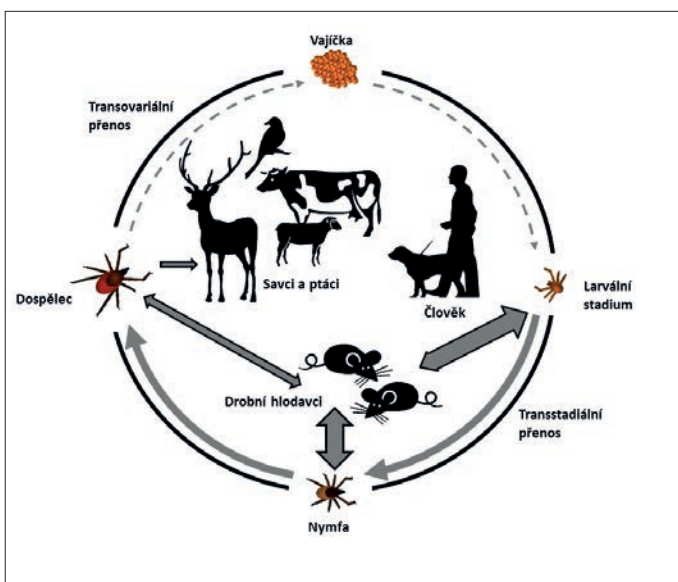
dochází ke kompletnímu uzdravení pacienta, nevyskytují se neurologické příznaky a ani není pozorováno žádné poškození CNS. Horečka může dosahovat 39 °C a přetrvává několik hodin až 5 dní.

Druhou a nejčastější formou při infekci KE je meningitida. Tato forma má podobné počáteční projevy jako u horečnaté formy, nicméně s horšími příznaky. Pacienti obvykle trpí silnými bolestmi hlavy a nevolností. Časté je i zvracení a zvýšená citlivost na světlo. Tato forma obvykle trvá 7–14 dní a zotavení je pozvolné.

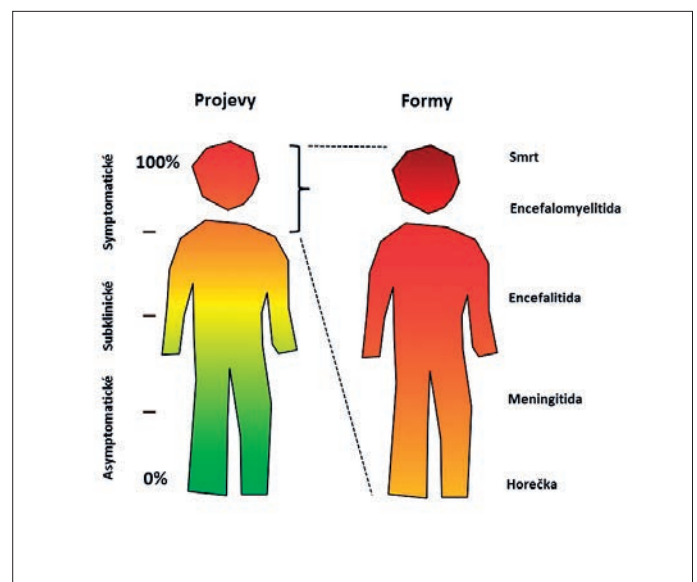
Encefalomyelitida je forma, která se vyskytuje s nejnižší četností, nicméně je asociována se závažným poškozením CNS. Pacienti bývají zesláblí, ospalí, s častými halucinacemi nebo dokonce upadají do bezvědomí. Příznaky zahrnují svalové křeče, zpomalení srdeční činnosti, krvácení do žaludku či ochrnutí. U některých pacientů se následně rozvíjí epilepsie. Třicet procent případů encefalomyelitidy končí smrtí. U ostatních pacientů, zvláště u starší populace, může docházet k trvalému ochrnutí. Rekonvalescence je pozvolná, provázená známkami nervového vyčerpání, malátnosti a častými změnami nálad (28).

V Evropě umírá na KE 1–2 % pacientů, v České republice je to < 1 %. S vyšším věkem pacienta narůstá závažnost průběhu KE a s tím vzrůstá i četnost komplikací a počet smrtelných případů (8, 27).

Průběh VKE u hostitele je ovlivněn řadou faktorů jak na úrovni viru, tak i hostitele. Výsledek onemocnění je ale



Obr. 3 Schéma cirkulace VKE v přírodě



Obr. 4 Projevy a formy KE

dán především mírou poškození mozkové tkáně. Hlavní mechanismy vedoucí k poškození neuronů jsou u KE známé tři: poškození neuronů způsobené přímo virem, imunopatologické působení hostitelského imunitního systému, a konečně vzájemná kombinace obou předchozích faktorů (29–32).

Klíšvová encefalitida a imunopatologie

CNS představuje imunologicky privilegiovaný orgán, který disponuje širokým spektrem imunitních mechanismů, jež mohou být mobilizovány v případě virové infekce. Na obranné reakci proti virové infekci se podílí přirozená i adaptivní imunitní reakce. Za určitých okolností se však taková obranná reakce stává pro hostitele spíše patologickou. V poslední době se objevuje stále více studií, které poukazují na význam imunopatologických reakcí při rozvoji encefalitidy způsobené flaviviry (33–50).

Během infekce v CNS dochází k aktivaci různých antivirových odpovědí, které zahrnují například produkci interferonu a expresi dalších interferon-stimulujících genů, aktivaci komplementu, NK buněk, makrofágů a průnik leukocytů do CNS (33).

Zdrojem cytokinů/chemokinů v rámci CNS jsou virem napadené buňky, mikroglie a astrocyty (34). Mikroglie představují tkáňově specifické makrofágy v CNS, které se funkcí podobají monocytům (30). Astrocyty jsou na druhou stranu rozpoznávány jako trofická podpůrná buňka CNS (34). Mikroglie a astrocyty při infekci CNS flavivirem exprimují ve zvýšené míře řadu chemokinů, které mohou mít za určitých okolností imunopatologický efekt. Mezi tyto chemokiny patří například MCP-1 (CCL2) a RANTES (CCL5). Tyto prozánětlivé chemokiny nemají sice samy o sobě imunopatologické účinky, ale mohou zprostředkovat poškození tkáně, například tím, že rekrutují cirkulující buňky imunitního systému (které mohou následně poškodit CNS), či stimulovat makrofágy a mikroglie (30).

Podobně je zvýšená produkce chemokinu IP-10 (CXCL10) a CXCL11 spjata s aktivací a migrací T lymfocytů. Zvýšená hladina těchto chemokinů byla též pozorována v mozkomíšním moku u pacientů s KE (44). Dalšími mediátory, které indukují vyšší aktivitu CD8+ lymfocytů v CNS a prozánětlivou reakci u pacientů

s KE, jsou $\beta 2$ mikroglobulin a neopterin (8). Cytotoxické T lymfocyty by měly být primárně cílené na infikované neurony. Nicméně nejsou vždy cytotoxické T lymfocyty pozorovány pouze u infikovaných neuronů, a dokonce zde nebývá nalezena ani topografická korelace mezi zánětlivými infiltráty a distribucí virového antigenu (31). Souvislost cytotoxických T lymfocytů (CD8+) s imunopatologií při KE je potvrzena histopatologickými studiemi mozkové tkáně zemřelých pacientů po KE, ale i experimenty provedenými na laboratorních myších (31).

IP-10 funguje nejen jako aktivátor T lymfocytů, ale též sám o sobě jako neurotoxin, který způsobuje u neuronů apoptózu (45). Jak ukazují experimenty na laboratorních myších, zvýšená exprese IP-10 (ale například i MCP-1) v mozkové tkáni přímo koreluje se závažnějšími formami KE (46).

Význam imunopatologie při KE může být dobře prezentován též na příkladu narušení integrity hematoencefalické bariéry. Integrita hematoencefalické bariéry je nezbytná pro správný transport živin do CNS, ochranu před patogeny, toxiny a ostatními látkami, které mohou být škodlivé pro buňky CNS. Narušení integrity pak umožňuje vstup prozánětlivých buněk imunitního systému do CNS, jež jsou nezbytné pro odstraňování viru z nervové tkáně (37). Podmínky, za kterých dochází k rozrušení bariéry a rekrutování prozánětlivých buněk do CNS, jsou regulovány cytokiny/chemokiny, exprimovanými v napadené tkáni (26, 39). Příkladem mediátorů ovlivňujících prostupnost hematoencefalické bariéry mohou být TNF- α či IL-6 (41, 42, 43). Experimentální práce odhalily, že narušení hematoencefalické bariéry při KE není ani tak následkem migrace lymfocytů do mozkové tkáně, ale že nastává vlivem nekontrolovatelné nadprodukce různých cytokinů/chemokinů při infekci v CNS (26).

Je třeba též zmínit, že ani humorální obrana nemá funkci založenou pouze na virus-neutralizační aktivitě produkovaných protilátek a může hostiteli škodit. Neutralizace viru se účastní především protilátky ve třídách IgM a IgG (29, 49, 50). Klíčová úloha protilátek při eliminaci infekce byla dokumentována řadou experimentálních studií (51). Na druhou stranu bylo ale demonstrováno, že za určitých okolností mohou protilátky

zprostředkovávat zvýšenou infektivitu viru a tak významnou měrou zhoršovat samotný průběh KE.

Úloha imunitního systému hostitele v patogenezi KE zůstává stále velmi málo prozkoumaná. Není jasné, proč za určitých okolností dokáže imunitní systém nákazu účinně eliminovat, zatímco za jiných začne škodit hostiteli spíše než patogenu. Ideální terapie KE by vzhledem k výše uvedenému měla mít i imunomodulační vlastnosti vedoucí k potlačení nežádoucích imunopatologických reakcí. V tomto směru je ale výzkum KE doposud v plenkách.

Další faktory ovlivňující průběh klíšvové encefalitidy

Jak známo, existuje mnoho faktorů, které mohou ovlivnit vnímavost hostitele vůči virové infekci a mezi které bezesporu patří věk, pohlaví, výživový status, vliv prostředí a v neposlední řadě také genetická výbava daného jedince. A stejně tak se projeví i faktory virulence daného patogenu (jsou známy kmeny KE od non-neuroinvasivních až po vysoce virulentní), množství a způsob inokulace apod.

Zvýšená závažnost a trvalé následky, které často výraznou měrou postihují pacientův život po prodělání KE, korelují s rostoucím věkem (>60 let) (3). Korelace mezi závažností klinického průběhu nákazy s rostoucím věkem byla experimentálně prokázána u řady virových nákaz. Například experimenty provedené na myších nakažených virem Sindbis (zástupce čeledi Togaviridae) odhalily odlišnou expresi řady genů v neurálních buňkách mladých a starších myší. Odlišně exprimované geny byly zodpovědné za rezistenci/vnímavost vázanou na stáří jedince. Geny účastníci se tohoto procesu zahrnovaly regulátory apoptózy, na interferon reagující geny a jiné druhy regulace, které jsou řízeny vývojem (52).

Po inokulaci myší virem encefalitidy St. Louis byla pozorována shodná vnímavost samic i samců ve stáří dvou měsíců, ovšem ve stáří tří a čtyř měsíců došlo u samic k snížení vnímavosti k infekci (53). Zdá se, že genetické faktory, hormonální efekt daného pohlaví a proces stárnutí ovlivňují vnímavost vůči infekci.

Další z faktorů majících vztah ke geneticky předurčené vnímavosti k infekci flaviviry souvisí s genem OAS (oligonadenylát syntetáza), jehož produkt se účastní

aktivace RNázy L (12). Za zmínku stojí příklad homozygotně dominantních myší v genu Flvr (Oas1b), které jsou citlivé k infekci flaviviry, ale infekce nedojde k rozvoji klinicky manifestního onemocnění. Flvr je zodpovědný za rezistenci vůči flavivirům na intracelulární úrovni, avšak bez plně fungujícího imunitního systému je přítomnost této rezistentní alely zcela zanedbatelná (54).

Vliv hostitelských genetických faktorů při infekci VKE stále není uspokojivě znám. Existují pouze omezené studie provedené s VKE založené na genotypizování (55, 56). U pacientů s KE bylo demonstrováno, že funkční gen pro Toll-like receptor 3 je rizikovým faktorem pro rozvoj infekce (57). Delece v rámci receptoru CCR5, který shrává významnou roli při trans migraci leukocytů přes hematoencefalickou bariéru, je častěji pozorována u pacientů s KE než u pacientů s aseptickou meningitidou jiné etiologie (58). Jak je již uvedeno výše, závažnost průběhu KE souvisí s variabilitou v rámci genového klastru 2'-5'-oligoadenylát syntetázy (59). Klinický průběh KE souvisí i s jednonukleotidovým polymorfismem lokalizovaným v promotorové sekvenci genu CD209 (60). Z toho všeho vyplývá, že polymorfismus v rámci řady genů může souviset s průběhem a závažností infekce u pacientů s KE.

Diagnostika klíčové encefalidity

Vzhledem k nespecifickým klinickým projevům KE je diagnostika založena na laboratorním vyšetření. To může být provedeno dvěma způsoby: přímou detekcí viru nebo jeho nukleové kyseliny či nepřímou detekcí, založenou na přítomnosti specifických protilátek.

Protože specifické protilátky IgM a IgG jsou prokazatelné téměř ve všech případech hospitalizovaných pacientů s KE, má průkaz protilátek klíčový význam. Přítomnost IgG a IgM protilátek je stanovována zejména ze séra, v pozdějších fázích nemoci (od 10. dne) mohou být zejména IgM protilátky detekovatelné i v likvoru. Nejpoužívanější diagnostickou metodou založenou na průkazu sérokonverze je v tomto případě ELISA (angl. zkratka enzyme-linked immunosorbent assay), která představuje metodu volby. Hlavní úskalí v této metodě tkví v možnosti zkřížené reaktivity protilátek vůči jinému zástupci z řad flavivirů (například při očkování proti žluté zimnici nebo japonské encefalitidě či po prodělané

jiné flavivirové infekci) (61, 62). Zkříženou reaktivitu je možné vyloučit provedením neutralizačního testu. Jako alternativní metody používané pro diagnostiku KE jsou komplement-fixační test, hemaglutinačně-inhibiční test atd.

Průkaz sérokonverze ovšem není možný v časných fázích infekce, kdy je možné provést izolaci samotného viru nebo průkaz jeho nukleové kyseliny (63, 64), v praxi se tyto testy však téměř neprovádí. Virová nukleová kyselina je detekovatelná z krve pomocí RT-PCR (reverzně-transkriptázová polymerázová řetězová reakce), ale jen během velmi rané fáze infekce. Post mortem je možné virus izolovat nebo detekovat pomocí RT-PCR z mozku, případně i jiných orgánů (61).

Z hlediska laboratorního vyšetření krve je přítomna středně zvýšená sedimentace erytrocytů. Dále je v krevním obrazu přítomna normocytóza, případně mírná leukocytóza s posunem doleva. Současně může docházet k lehkému zvýšení transamináz. Při zasažení centrálního nervového systému je v likvoru pleocytóza s nálezem desítek až stovek buněk s převahou lymfocytů, bílkoviny bývají zvýšeny jen mírně, cukry normální nebo jen lehce zvýšené, chloridy bývají v normě (<http://www.szu.cz/tema/prevence/klistova-encefalitida>).

Prevence a léčba klíčové encefalidity

Nedostupnost specifické léčby KE a rizika spojená s podáním specifického hyperimunního globulinu jako postexpoziční pasivní profylaxe zvyšují význam prevence této nemoci. Nicméně byla v současné době navržena terapie těžkých forem KE podáním vysokých dávek nespecifického imunoglobulinu (IVIG), tak jak se osvědčilo v případě řady jiných encefalitid (65). Zkušenosti s touto formou terapie však prozatím chybí. Léčba KE je tedy pouze symptomatická s klidem na lůžku, obvykle na jednotce intenzivní péče, dokud horečka a neurologické symptomy neustoupí. Dostatek tekutin, udržování elektrolytické rovnováhy, dostatečný kalorický příjem a podávání analgetik, vitaminů a antipyretik jsou hlavními pilíři klinické léčby pacientů trpících KE. Podání kortikoidů (i. v. 5–10 mg/kg/den) má příznivý účinek během akutní fáze KE (66).

Kromě obecných preventivních opatření před infestací klíšťaty, jako je odpovídající oblečení a prohlídka těla po návratu

z přírody, je neúčinnějším preventivním opatřením před nálezem KE aktivní imunizace (67–68). V Evropě jsou dostupné dvě vakcíny založené na evropských kmenech klíšťové encefalidity: FSME-IMMUM od firmy Baxter, Rakousko (kmen Neudörfl), a Encepur od Novartis Vaccines and Diagnostics, Německo (kmen K23). Vysoce konzervovaná struktura proteinu E VKE pak zajišťuje účinnost vakcín proti všem třem subtypům viru (69).

Virus použitý pro vakcinaci je pomnožený v buňkách kuřecích embryí, filtrován, inaktivován formaldehydem a dále přečišťován ultracentrifugací. V konečné fázi je antigen adsorbován na hydroxid hlinitý a stabilizován albumínem nebo sacharózou.

Účinnost obou vakcín se odhaduje na 90 %. Přesto účinné množství protilátek není pevně stanoveno ani pro jednu z vakcín. Vakcíny mají vysokou homologii antigenu, proto mohou být po dokončení primární imunizace zaměnitelné a použity k revakcinaci (70, 71). Je také přítomna na věku závislá imunitní odpověď po vakcinaci, kdy děti vykazují zvýšenou odpověď v porovnání s dospělými (72), zatímco vakcinované osoby starší 60 let mají slabou protilátkovou odpověď (73). Pravidelné přeočkování je u lidí mladších 50 let plánované po pěti letech (kromě prvního přeočkování, které je po třech letech), naproti tomu u lidí ve věku nad 50 let je vhodný tříletý revakcinační interval.

V současné době je však značné úsilí vynakládáno na vývoj živé atenuované vakcíny, u které by pro vytvoření dlouhodobé imunity postačovala jedna vakcinační dávka (74).

Závěr

KE je onemocnění, které si bezesporu zaslouhuje naši pozornost. I když o této naze byly publikovány snad tisíce odborných statí, víme o ní stále velmi málo. Každé nové zjištění týkající se KE otevírá další nové otázky. V poslední době se mění náš pohled především na patogenезi KE. Stále je ale nejasná míra imunopatologických reakcí při KE, způsob přechodu viru přes hematoencefalickou bariéru, samotná interakce viru s buňkami v rámci CNS nebo třeba úloha genetické výbavy pacienta v souvislosti se závažností infekce. Kromě toho je značné odborné úsilí věnováno vývoji účinné terapie KE a vytvoření živé atenuované vakcíny.

Poděkování

Vydání tohoto článku bylo podpořeno Grantovou agenturou České republiky (P502/11/2116) a projektem AdmireVet (CZ.1.05./2.1.00/01.006 (ED006/01/01)).

Literatura

1. Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine*. 2003;21 Suppl 1:S19–35.
2. Thiel HJ, Collett MS, Gould EA, Heinz FX, Houghton M, Meyers, et al. Virus taxonomy: classification and nomenclature, Eighth report of the international committee on the taxonomy of viruses. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, editors. *Flaviviridae*. San Diego: Academic Press; 2005. p. 981–8.
3. Gritsun TS, Nuttall PA, Gould EA. Tick-borne flaviviruses. *Adv Virus Res*. 2003;61:317–71.
4. Gaunt MW, Sall AA, de Lamballerie X, Falconar AK, Dzhivanian TI, Gould EA. Phylogenetic relationships of flaviviruses correlate with their epidemiology, disease association and biogeography. *J Gen Virol*. 2001;82(Pt 8):1867–76.
5. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Lemasson JJ, Gonzalez JP, Gallian P, et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology*. 2007;361(1):80–92.
6. Ruzek D, Yakimenko VV, Karan LS, Tkachev SE. Omsk haemorrhagic fever. *Lancet*. 2010;376(9758):2104–13.
7. Pattnaik P. Kyasanur forest disease: an epidemiological view in India. *Rev Med Virol*. 2006;16(3):151–65.
8. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008;371(9627):1861–71.
9. Abraham S, Verma, S, Kumar G, Manjunath, R. Japanese Encephalitis Virus: Innate and Adaptive Immunity. In: Ruzek D, editors. *Flavivirus Encephalitis*. InTech; 2011. p. 339–82.
10. Gritsun TS, Venugopal K, Zanotto PM, Mikhaïlov MV, Sall AA, Holmes EC, et al. Complete sequence of two tick-borne flaviviruses isolated from Siberia and the UK: analysis and significance of the 5' and 3'-UTRs. *Virus Res*. 1997;49(1):27–39.
11. Heinz FX. Epitope mapping of flavivirus glycoproteins. *Adv Virus Res*. 1986;31:103–68.
12. Samuel CE. Host genetic variability and West Nile virus susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(18):11555–7.
13. Nuttall PA, Jones LD, Labuda M, Kaufman WR. Adaptations of arboviruses to ticks. *J Med Entomol*. 1994;31(1):1–9.
14. Blaskovic D, Pucekova G, Kubinyi L, Stupalova S, Oravcova V. An epidemiological study of tick-borne encephalitis in the Tribec region: 1953–63. *Bull World Health Organ*. 1967;36 Suppl:89–94.
15. Rampas J, Gallia, F. Isolation of tick-borne encephalitis virus from ticks *Ixodes ricinus*. *Časopis lékařů českých*. 1949;88:1179–80.
16. Korenberg EI, Kovalevskii YV. Main features of tick-borne encephalitis eco-epidemiology in Russia. *Zentralbl Bakteriol*. 1999;289(5–7):525–39.
17. Labuda M, Austyn JM, Zuffova E, Kozuch O, Fuchsberger N, Lysy J, et al. Importance of localized skin infection in tick-borne encephalitis virus transmission. *Virology*. 1996;219(2):357–66.
18. Achazi K, Ruzek D, Donoso-Mantke O, Schlegel M, Ali HS, Wenk M, et al. Rodents as sentinels for the prevalence of tick-borne encephalitis virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(6):641–7.
19. Weidmann M, Ruzek D, Krivanec K, Zoller G, Essbauer S, Pfeffer M, et al. Relation of genetic phylogeny and geographical distance of tick-borne encephalitis virus in central Europe. *J Gen Virol*. 2011;92(Pt 8):1906–16.
20. Weidmann M, Frey S, Freire CC, Essbauer S, Ruzek D, Klempa B, et al. Molecular phylogeography of tick-borne encephalitis virus in Central Europe. *J Gen Virol*. 2013 Sep; [Epub 2013 Jun 19].
21. Gresikova M. Excretion of the tickborne encephalitis virus in the milk of subcutaneously infected cows. *Acta Virol*. 1958;2(3):188–92.
22. Kriz B, Benes C, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997–2008). *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2009;58(2):98–103.
23. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. *Brain*. 1999;122 (Pt 11):2067–78.
24. Malkova D, Frankova V. The lymphatic system in the development of experimental tick-borne encephalitis in mice. *Acta Virol*. 1959;3:210–4.
25. Samuel MA, Diamond MS. Pathogenesis of West Nile Virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J Virol*. 2006;80(19):9349–60.
26. Ruzek D, Salat J, Singh SK, Kopecky J. Breakdown of the blood-brain barrier during tick-borne encephalitis in mice is not dependent on CD8+ T-cells. *PLoS One*. 2011;6(5):e20472.
27. Mickiene A, Laiskonis A, Gunther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(6):650–8.
28. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res*. 2003;57(1–2):129–46.
29. Chambers TJ, Diamond MS. Pathogenesis of flavivirus encephalitis. *Adv Virus Res*. 2003;60:273–342.
30. King NJ, Getts DR, Getts MT, Rana S, Shrestha B, Kesson AM. Immunopathology of flavivirus infections. *Immunol Cell Biol*. 2007;85(1):33–42.
31. Ruzek D, Salat J, Palus M, Gritsun TS, Gould EA, Dykova I, et al. CD8+ T-cells mediate immunopathology in tick-borne encephalitis. *Virology*. 2009;384(1):1–6.
32. Hayasaka D, Nagata N, Fujii Y, Hasegawa H, Sata T, Suzuki R, et al. Mortality following peripheral infection with tick-borne encephalitis virus results from a combination of central nervous system pathology, systemic inflammatory and stress responses. *Virology*. 2009;390(1):139–50.
33. Gupta N, Rao PV. Transcriptomic profile of host response in Japanese encephalitis virus infection. *Virol J*. 2011;8:92.
34. Carpentier PA, Begolka WS, Olson JK, Elhofy A, Karpus WJ, Miller SD. Differential activation of astrocytes by innate and adaptive immune stimuli. *Glia*. 2005;49(3):360–74.
35. Gupta N, Santhosh SR, Babu JP, Parida MM, Rao PV. Chemokine profiling of Japanese encephalitis virus-infected mouse neuroblastoma cells by microarray and real-time RT-PCR: implication in neuropathogenesis. *Virus Res*. 2010;147(1):107–12.
36. Klein RS, Lin E, Zhang B, Luster AD, Tollett J, Samuel MA, et al. Neuronal CXCL10 directs CD8+ T-cell recruitment and control of West Nile virus encephalitis. *J Virol*. 2005;79(17):11457–66.
37. Wang Y, Lobigs M, Lee E, Mullbacher A. CD8+ T cells mediate recovery and immunopathology in West Nile virus encephalitis. *J Virol*. 2003;77(24):13323–34.
38. Gralinski LE, Ashley SL, Dixon SD, Spindler KR. Mouse adenovirus type 1-induced breakdown of the blood-brain barrier. *J Virol*. 2009;83(18):9398–410.
39. Winter PM, Dung NM, Loan HT, Kneen R, Wills B, Thu le T, et al. Proinflammatory cytokines and chemokines in humans with Japanese encephalitis. *J Infect Dis*. 2004;190(9):1618–26.
40. Olsen AL, Morrey JD, Smee DF, Sidwell RW. Correlation between breakdown of the blood-brain barrier and disease outcome of viral encephalitis in mice. *Antiviral Res*. 2007;75(2):104–12.
41. de Vries HE, Blom-Roosemalen MC, van Oosten M, de Boer AG, van Berkel TJ, Breimer DD, et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro. *J Neuroimmunol*. 1996;64(1):37–43.
42. Abbott NJ. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol*. 2000;20(2):131–47.
43. Atrasheuskaya AV, Fredeking TM, Ignatyev GM. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol*. 2003;131(1):148–54.
44. Lepej SZ, Misić-Majerus L, Jeren T, Rode OD, Remenar A, Sporec V, et al. Chemokines CXCL10 and CXCL11 in the cerebrospinal fluid of patients with tick-borne encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(2):109–14.
45. Sui Y, Stehno-Bittel L, Li S, Loganathan R, Dhillon NK, Pinson D, et al. CXCL10-induced cell death in neurons: role of calcium dysregulation. *Eur J Neurosci*. 2006;23(4):957–64.
46. Palus M, Vojtiskova J, Salat J, Kopecky J, Grubhoffer L, Lipoldova M, et al. Mice with different susceptibility to tick-borne encephalitis virus infection show selective neutralizing antibody response and inflammatory reaction in the central nervous system. *J Neuroinflammation*. 2013 Jun 27;10(1):77.
47. Grygorczuk S, Zajkowska J, Swierzbinska R, Pancewicz S, Kondrusik M, Hermanowska-Szpakowicz T. Concentration of the beta-chemokine CCL5 (RANTES) in cerebrospinal fluid in patients with tick-borne encephalitis. *Neurol Neurochir Pol*. 2006;40(2):106–11.
48. Grygorczuk S, Zajkowska J, Swierzbinska R, Pancewicz S, Kondrusik M, Hermanowska-Szpakowicz T. Elevated concentration of the chemokine CCL3 (MIP-1alpha) in cerebrospinal fluid and serum of patients with tick borne encephalitis. *Adv Med Sci*. 2006;51:340–4.
49. Konishi E, Yamaoka M, Khin Sane W, Kurane I, Takada K, Mason PW. The anamnestic neutralizing antibody response is critical for protection of mice from challenge following vaccination with a plasmid encoding the Japanese encephalitis virus pre-membrane and envelope genes. *J Virol*. 1999;73(7):5527–34.
50. Pan ZJ, Anderson CJ, Stafford HA. A murine monoclonal anti-idiotypic to anti-ribosomal P antibodies: production, characterization, and use in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2001;100(3):289–97.

51. Diamond MS, Shrestha B, Marri A, Mahan D, Engle M. B cells and antibody play critical roles in the immediate defense of disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *J Virol.* 2003;77(4):2578–86.
52. Labrada L, Liang XH, Zheng W, Johnston C, Levine B. Age-dependent resistance to lethal alphavirus encephalitis in mice: analysis of gene expression in the central nervous system and identification of a novel interferon-inducible protective gene, mouse ISG12. *J Virol.* 2002;76(22):11688–703.
53. Andersen AA, Hanson RP. Influence of sex and age on natural resistance to St. Louis encephalitis virus infection in mice. *Infect Immun.* 1974;9(6):1123–5.
54. Brinton MA, Perelygin AA. Genetic resistance to flaviviruses. *Adv Virus Res.* 2003;60:43–85.
55. Kindberg E, Mickiene A, Ax C, Akerlind B, Vene S, Lindquist L, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis.* 2008;197(2):266–9.
56. Barkhash AV, Perelygin AA, Babenko VN, Brinton MA, Voevoda MI. Single nucleotide polymorphism in the promoter region of the CD209 gene is associated with human predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2012; 93(1):64–8.
57. Kindberg E, Vene S, Mickiene A et al. A functional Toll-like receptor 3 gene (TLR3) may be a risk factor for tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection. *J Infect Dis.* 2011;203(4):523–8.
58. Kindberg E, Mickiene A, Ax C, Akerlind B, Vene S, Lindquist L, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis.* 2008;197(2):266–9.
59. Barkhash AV, Perelygin AA, Babenko VN, Myasnikova NG, Pilipenko PI, Romaschenko AG, et al. Variability in the 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1813–8.
60. Barkhash AV, Perelygin AA, Babenko VN, Brinton MA, Voevoda MI. Single nucleotide polymorphism in the promoter region of the CD209 gene is associated with human predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2012;93(1):64–8.
61. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 2003;21 Suppl 1:S36–40.
62. Niedrig M, Vaisviliene D, Teichmann A, Klockmann U, Biel SS. Comparison of six different commercial IgG-ELISA kits for the detection of TBEV-antibodies. *J Clin Virol.* 2001;20(3):179–82.
63. Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, Strle F, Petrovec M, Avsic-Zupanc T. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol.* 2005;33(4):331–5.
64. Schultze D, Dollenmaier G, Rohner A, Guidi T, Cassinotti P. Benefit of detecting tick-borne encephalitis viremia in the first phase of illness. *J Clin Virol.* 2007;38(2):172–5.
65. Ruzek D, Dobler G, Niller HH. May early intervention with high dose intravenous immunoglobulin pose a potentially successful treatment for severe cases of tick-borne encephalitis? *BMC Infect Dis.* 2013;13:306.
66. Dunyewicz M, Mertenova J, Moravcova E, Kulkova H. Corticoids in the therapy of TBE and other viral encephalitides. In: Kunz C, editors. *Tick-borne encephalitis.* Wien: Facultas-Verlag; 1981. p. 36–44.
67. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine.* 2003;21 Suppl 1:S50–5.
68. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 2007;25(43):7559–67.
69. Ruzek D, Bilski B, Gunther G. Tick-borne encephalitis. In: Singh SK, Ruzek D, editors. *Neuroviral infections: RNA viruses and retroviruses.* Boca Raton: CRC Press; 2013. p. 211–37.
70. Rendi-Wagner P, Kundi M, Zent O, Banzhoff A, Jaehnic P, Stemberger R, et al. Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunisation. *Vaccine.* 2004;23(4):427–34.
71. Bröker M, Schöndorf I. Are tick-borne encephalitis vaccines interchangeable? *Expert Rev Vaccines.* 2006;5(4):461–6.
72. Girsdsies OE, Rosenkranz G. Tick-borne encephalitis: development of a paediatric vaccine. A controlled, randomized, double-blind and multicentre study. *Vaccine.* 1996;14(15):1421–8.
73. Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstein B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine.* 2005;23(25):3232–5.
74. Rumyantsev AA, Goncalvez AP, Giel-Moloney M, Catalan J, Liu Y, Gao QS, et al. Single-dose vaccine against tick-borne encephalitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Jul 15. [Epub ahead of print].

Mgr. Martin Palus
 Parazitologický ústav
 Biologické centrum Akademie věd ČR, v. v. i.
 Branišovská 31
 370 05 České Budějovice
 e-mail: palus@paru.cas.cz

Jak překonat nízkou proočkovanost proti chřipce v ČR

How to overcome low vaccination rates against influenza in the Czech Republic

doc. MUDr. Rastislav Maďar, Ph.D.

Centra očkování a cestovní medicíny Avenier

Koalice pro podporu očkování

Souhrn:

Každoročně chřipka postihuje 5–15 % obyvatel naší planety, způsobuje oběti na lidských životech, dlouhodobé zdravotní komplikace i značné finanční ztráty. Závažnou formou této nákazy ročně onemocní 3–5 milionů osob, pro 250 000 až 500 000 z nich končí smrtelně. Skutečných obětí chřipky je však mnohem více, než ukazují oficiální statistiky. Vedle závažné primární virové infekce nebo bakteriální superinfekce chřipka často zhoršuje jiné preexistující dlouhodobé onemocnění pacienta. Infekčnost pacienta začíná již 1–2 dny před vznikem prvních příznaků a končí obvykle 5–7 dní po nástupu influenzy, děti a pacienti s oslabenou imunitou však mohou být infekční i delší dobu. Vnímavost vůči infekci je všeobecná, nákaza je možná u všech osob bez specifické imunity. Chřipka je jednou z nemocí, o kterých koluje nejvíce mýtů a polopravd, a to nejen u laické, ale dokonce i u části odborné veřejnosti vycházející z neodborných a nevědeckých zdrojů informací. Proočkovanost proti chřipce je v ČR velmi nízká, pohybuje se na úrovni 5 %, navíc s klesajícím trendem v posledních letech. Její zvýšení na 15 % by přineslo vedle stovek zachráněných lidských životů finanční úsporu přes 1 miliardu Kč. Očkování je vědecky podloženou metodou ochrany zdraví s kontinuálním odborným i celospolečenským dohledem a mělo by se stát integrální součástí zdravého životního stylu naší populace. V ČR je nutné zvýšit celkovou proočkovanost populace proti chřipce, zejména však u rizikových skupin a zdravotnických pracovníků a současně zefektivnit komunikaci lékařů primární péče s pacienty s cílem pochopit pozitivní vliv preventivní vakcinace v ochraně jejich zdraví.

Klíčová slova: chřipka, proočkovanost, mortalita, morbidita, primární péče, prevence, očkování

Summary:

Influenza annually affects 5–15 % of the global population, causing fatalities, long-term health complications as well as significant financial losses. Serious form of this infection occurs every year in 35 million individuals, out of which 250,000 to 500,000 die. However, real number of fatalities is greater than showed by official stated in statistics. Besides serious primary infection or bacterial superinfection, influenza deteriorates other pre-existing long-term illnesses. Patients start spreading virus 1–2 days before first symptoms ending 5–7 days after their onset. Children and patients with decreased immunity can be infectious for an even longer time. Susceptibility to infection is universal, infection can occur in any non-immune individual. Influenza belongs among those diseases that are surrounded by many myths and misinformation, spread by general population and even by some health-care workers who are not using credible scientific information sources. Vaccination rate in the Czech Republic is very low, around 5 %, with declining tendency in recent years. Its increase to 15 % would bring hundreds of saved lives and financial savings of over 1 billion CZK. Vaccination is a scientifically proven method of prevention that is under continuing supervision and it should become an integral part of healthy life style. It is necessary to increase vaccination rates in the Czech population, especially in risk groups and among health-care workers, and also to make communication between primary care physicians and their patients more effective in order to achieve better understanding of vaccination benefits.

Keywords: influenza, vaccination rate, mortality, morbidity, primary care, prevention, vaccination

Vakcinologie 2013;7:165–168.

Úvod

Chřipka (influenza) je všeobecně známé infekční onemocnění postihující populace savců a ptáků. Etiologickým agens jsou geneticky variabilní RNA viry z čeledi *Orthomyxoviridae*. Ročně chřipkou onemocní 5–15 % obyvatel

naší planety a vedle obětí na lidských životech a dlouhodobých zdravotních komplikací tak tato infekce způsobuje i značné finanční ztráty (1). Je současně jednou z nemocí, o kterých koluje nejvíce mýtů a polopravd, a to nejen u laické, ale dokonce i u části odborné veřejnosti

vycházející z neodborných a nevědeckých zdrojů informací.

Genetická variabilita viru a komplikace chřipky

Viry chřipky se v lidské populaci přenašají dominantně kapénkovou infekcí od

infikovaného člověka (vzácně zvířete) na neimunní osobu buď přímo vzdušnou cestou, nebo nepřímo přes kontaminované předměty a povrchy s následným vstupem do horních dýchacích cest (případně následně i dál) cestou ruka–ústa/nos, vzácněji je branou vstupu infekce spojivkový vak. Existují 3 rody chřipkových virů – A, B a C. Typ A má s ohledem na hemaglutinin 16 subtypů (v kombinaci s 9 různými neuraminidázami), typ B existuje ve 2 antigenně velmi odlišných liniích, typ C je poměrně stabilní (2). Virová RNA je rozdělena do 8 segmentů, které se mohou při duální infekci jedné buňky různými subtypy nově kombinovat. Epidemiologicky je nejzávažnější typ A, původce epidemií i pandemií. *Influenzavirus B* je relativně méně častý, téměř výlučně postihuje lidskou populaci (výjimkou jsou tuleni a fretky), má menší diverzitu, existuje však ve dvou antigenních variantách. Nejméně častý *Influenzavirus C* se vyskytuje u lidí, prasat a psů. Způsobuje většinou mírnější infekce, hlavně u dětí. V největší riziku závažných komplikací následkem chřipky jsou starší osoby, polymorbidní a chronicky nemocní lidé, např. s diabetem mellitem, respirační, kardiovaskulární či renální nemocí, dále těhotné ženy, obéznější osoby a nejmenší děti. Standardní symptomatologie zahrnuje náhlý nástup febrilií, zimnicí, cefalgií, artralgií a myalgií, bolest v krku, objevují se i rinitida, kašel, únava, méně často i průjem či zvracení, zejména u dětí. Nemoc označovaná laickou populací jako „střevní chřipka“ je však způsobena jinými typy viru, např. noroviry nebo rotaviry. Komplikace influenzy zahrnují otitidy, sinusitidy, karditidy, myozitidy i pneumonie. Chřipku nelze považovat za standardní oportunní infekci rizikovou jen pro oslabenou část populace – závažný klinický průběh a komplikace se objevují i u mladých lidí bez rizikových faktorů, dokonce s možným fatálním koncem.

Infekčnost a imunita

Infekčnost pacienta začíná již 1–2 dny před vznikem prvních příznaků a končí obvykle 5–7 dní po nástupu nemoci (3). Děti a pacienti s oslabenou imunitou však mohou být infekční i delší dobu. Vnímavost vůči infekci je všeobecná, nákaza je možná u všech osob bez specifické imunity proti typu viru, kterému byly exponovány. Imunita může být navozena proděláním infekce v minulosti (identickým nebo částečně velmi příbuzným sérotypem) či

včasnou preventivní vakcinací. Vzhledem k tomu, že v dané sezoně může cirkulovat více antigenních typů viru chřipky, proděláním infekce např. typem A nevylučuje nákazu typem B. Vícevalentní očkovací látky chránící proti několika typům virů najednou tedy poskytují v tomto smyslu širší protekci než prodělaná nemoc.

Závažnost nejbližší chřipkové epidemie a rozsah chřipkové sezony lze odhadovat jen částečně a jedinou spolehlivou specifickou prevencí je tak včasná vakcinace. Na světě ročně onemocní závažnou formou této nákazy 3–5 milionů osob, pro 250 000 až 500 000 z nich končí smrtelně (4). Od roku 1976 se v USA počet úmrtí v souvislosti s chřipkou pohyboval v rozsahu 3000 až 49 000 za sezonu (3). Prognóza infekce záleží na vlastnostech viru, ale i na individuálních rizikových faktorech na straně postižené osoby. Skutečných obětí chřipky je mnohem více, než ukazují oficiální statistiky. Vedle závažné primární virové infekce nebo bakteriální superinfekce může chřipka významně zhoršit jiné preexistující dlouhodobé onemocnění pacienta, např. kardiovaskulární, plicní nebo metabolické. Jako příčina úmrtí se při časové latenci eviduje spíše kardiovaskulární selhání nebo jiná chronická základní nemoc než před týdnem prodělaná chřipka, která akutní zhoršení způsobila. Navíc přesná virologická diagnostika se ze známých důvodů dělá jen u poměrně malé části pacientů se suspektní chřipkou na základě přítomnosti flu-like symptomů.

Chřipka nezřídka probíhá jako středně závažné až těžké onemocnění, kdy je pacient upoután na lůžko a vyžaduje péči jiné osoby. Infekce negativně zasahuje do fyziologických procesů v organismu a vyčerpává kapacity lokální i celkové imunity. I v případech, že imunitní systém primární virovou infekci zvládne, snížená obranyschopnost organismu vytváří predispoziční situaci k superinfekci bakteriálními patogeny, včetně oportunních. Prognóza pneumokokové superinfekce je zejména u starších a chronicky nemocných pacientů v takovéto situaci značně nepříznivá. Pneumokoky jsou přitom místy odpovědné až za třetinu komunitních a polovinu nozokomiálních pneumonií se signifikantní letalitou (5). Vzhledem k existenci vakcín proti oběma uvedeným nemocem, které lze standardně aplikovat simultánně při jedné návštěvě lékaře, se tedy často jedná o zbytečné oběti.

Proočkovanost

Proočkovanost proti chřipce je v ČR velmi nízká, pohybuje se na úrovni kolem 5 %. Místo toho, aby z této žalostné úrovně stoupala, má v posledních letech spíše klesající trend. Její zvýšení na 15 % by přitom podle MZ ČR přineslo kromě stovek zachráněných lidských životů úsporu 1,1 miliardy Kč. Vzorem mohou být některé jiné země Evropy, jejíž obyvatelé jsou méně manipulovatelní laickými názory na kvalitu chřipkových vakcín šířenými např. internetem. Význam ochrany zdraví očkováním si uvědomují, proto např. v Německu, Itálii, Velké Británii, Španělsku nebo ve Francii dosahuje proočkovanost proti chřipce více než 20 % (6, 7). Cílem Evropské unie je přesáhnout v proočkovanosti hranici 30 % a WHO stanovila cíl proočkovat 75 % seniorské populace nad 65 let věku, což např. v roce 2009 splnily nebo téměř splnily Nizozemsko, Velká Británie, Itálie, Francie a Španělsko (8). Tomu odpovídají i menší finanční ztráty spojené s chřipkovou epidemií v zemích s vyšším počtem očkovaných, nižší náklady rodin na léky, nemocenskou a samozřejmě i menší počet úmrtí. Prevence vždy byla a bude nejlepší a nejlevnější variantou. Očkování je vědecky podloženou metodou prevence s kontinuálním odborným a v podstatě i celospolečenským dohledem a mělo by se stát integrální součástí zdravého životního stylu naší populace.

Úloha ambulancí primární péče

Klíčovou úlohu ve zvýšení proočkovanosti, a to nejen proti chřipce, mají lékaři primární péče. Pacienti od svého praktického lékaře očekávají při vzájemném setkání osobní doporučení, jak nejlépe chránit své zdraví a život. To však v mnoha ordinacích právě v oblasti vakcinace selhává. Nápís na dveře ordinace a letáčky do čekárny zdaleka nestačí. Důležitá je alespoň stručná osobní komunikace adresovaná pacientovi správným způsobem. Negativně formulovaná věta: „*Nechcete se očkovat proti chřipce?*“ vede často k automatické odpovědi „*Ne.*“ Praktický lékař nenutí, ale doporučuje, proto použije termín „*doporučuji vám*“, a následně vysvětlí důvod, např. rizikovým věkem, chronickou nemocí, povoláním, způsobem trávení volného času, vysokou pravděpodobností expozice apod. Důležitá je i pochvala pacienta za projevený zájem o ochranu svého zdraví. Velký rozdíl spočívá někdy i v malých věcech, stačí zkusit v rámci své praxe. Všechny pacienty nepřesvědčíme,

můžeme však mít dobrý pocit, že jsme splnili svou profesionální povinnost. Každý člověk, a tedy i každý náš pacient, je zodpovědný za své zdraví sám. Je však žádoucí, abychom mu k rozhodování poskytli objektivní a odborně správné informace. Ne z „bulváru“ či z různých pochybných zdrojů, jejichž útok proti očkování může být veden jejich komerčním zájmem. Partnerem pro kvalifikovanou radu při nejasnosti či pochybnosti je pro praktické lékaře epidemiolog a očkovací specialista – vakcinolog.

V rámci častých mýtů se objevuje např. tvrzení o nákaze chřipkou následkem očkování. Vakcíny u nás dostupné jsou neživé, infekci proto způsobit nemohou. Možné jsou tři základní alternativy. Pacient se nechal očkovat pozdě a v době vakcinace již plynula inkubační doba nemoci. Druhou je náhodná časová koincidence s jinou respirační infekcí, která by se projevila i bez očkování. Třetí možnou příčinou je vyšší intenzita reakce imunitního systému na vakcinační antigeny. Nejde tedy o skutečnou nemoc, která by organismus zatěžovala a vyčerpávala jako skutečná chřipka, po níž může rekonvalescence a návrat zpět do běžného života trvat i několik týdnů až měsíců. I u mladších jinak zdravých aktivních lidí může chřipka způsobit perikardiální výpotek s následným doživotním omezením fyzické zátěže a konec slibné sportovní kariéry. Naproti tomu výraznější (flu-like) nežádoucí reakce po očkování proti chřipce nejsou časté a v porovnání se skutečnou nemocí jsou méně intenzivní, krátce trvající, rychle reagují na symptomatickou léčbu, a navíc nepřinášejí infekčnost pro okolí.

Očkování zdravotníků

Jedním ze základních problémů v ČR je velmi nízká proočkovanosť zdravotnických pracovníků proti chřipce, kteří jsou pro zbytek populace určitým indikátorem a příkladem. Jak může lékař nebo sestra zapáleně diskutovat s pacientem o nutnosti ochrany jeho zdraví vakcínami, když oni samotní tuto možnost nevyužili? Neočkování zdravotníci představují riziko pro své pacienty. Prestižní soukromé nemocnice v USA vyžadují povinně očkování od všech svých zaměstnanců v kontaktu s pacienty. Pokud se odmítnou nařízením podvolit, hrozí rozvázání pracovního poměru. Proočkovanosť zdravotníků v USA proti chřipce se pohybuje nad 60 %, v kvalitních zařízeních očkování povinně vyžadujících dosahuje až 98 % (9). V USA je poskytování chřipkové vakcíny

zaměstnavatelem sledováno i v rámci akreditačního procesu nemocnic. Zatímco zdravotníci u nás bojují celý rok o životy kriticky nemocných pacientů, odmítnutím očkování je v době chřipkové epidemie zbytečně ohrožují. Pohyb symptomatického zdravotníka po oddělení s běžnou rouškou je vzhledem k jejímu omezenému protektivnímu účinku spíše jen alibismem. Není vzácnou situací, kdy imunokompetentní zdravotník „přechodí“ nepřijemnou virózu kontinuálně zapojený v pracovním procesu na rizikovém pracovišti s odůvodněním, že jiní neočkovaní kolegové onemocněli dříve a další absence by ohrozily chod oddělení. Exponovaní a nakažení pacienti však mohou svým komplikacím podlehnout i několik dnů či týdnů od propuštění.

Doporučená prevence

Jako lékař uznávám některé alternativní postupy, seznámil jsem se s ájurvédou při opakovaných návštěvách Cejlonu i s čínskou medicínou přímo v Pekingu. Věřím na sílu přírody a toho, co nám poskytuje. Pokud by však na všechno stačily bylinky, nebyly by v minulosti lidstva devastující pandemie. Jen známá španělská chřipka si vyžádala přes 40 milionů obětí, včetně mladých osob. Různé přírodní produkty a babičkovské rady existují staletí, významné úspěchy v boji s infekčními nemocemi však přinesla až moderní medicína od druhé poloviny 20. století. Ignorance a podceňování moderních, vědecky ověřených a neustále monitorovaných postupů, včetně vakcinace, tak může mít fatální následky.

K nespecifickým preventivním opatřením patří izolace nemocného, vyhýbání se nahromadění osob v rizikovém období (kina, divadla, MHD, kostely, nákupy v exponované době atd.) a pečlivá hygiena rukou (s mýdlem a důkladným vysušením, případně s dezinfekcí), jejíž úroveň je u naší populace obecně nedostatečná. Dále je nutné chránit ústa a nos u kašle a kýchlání, použité jednorázové kapesníky po použití vyhodit, omezit doteky očí, nosu a úst rukou po kontaktu ruky s kontaminovanými povrchy a předměty (klíky, nákupní vozíky, bankomaty, peníze apod.).

Případy influenzy se vyskytují celoročně, intenzita chřipkové vlny je nejvyšší v chladnějším období, tj. v průběhu pozdního podzimu a zimy na severní polokouli a v průběhu našeho pozdního jara a léta na jižní polokouli. Pacientům cestujícím na jižní polokouli v období našeho léta by se proto

mělo dostat poučení alespoň o nespecifické prevenci respiračních nákaz.

V rámci nastávající chřipkové sezony můžeme i letos v ČR očekávat subjednotkovou a několik štěpených vakcín, stejně jako intradermální očkovací látku. Pokud pacient reagoval na předchozí vakcinaci celkovou reakcí, je možné použít vakcínu od jiného výrobce, není-li přítomna medicínská kontraindikace. Nedoporučení dalšího očkování v následujících letech je vždy poslední alternativou postupu. Všeobecně platí, že nejdůležitější je očkovat, ať už má praktický lékař k dispozici jakoukoli vakcínu platnou pro danou chřipkovou sezonu. Epidemiologické studie ukázaly, že včasné očkování snižuje užívání antibiotik vynucené komplikacemi chřipky, počet návštěv v ordinacích praktických lékařů i dny absence v práci až o desítky procent. Očkování snižuje počet zápalů plic až o 50 %, počet hospitalizací až o 79 % a úmrtnost až o 80 % (10,11). Preventivní vakcinace proti chřipce má přitom význam nejen u nejstarších seniorů.

Složení chřipkových vakcín na aktuální sezonu formálně doporučuje Světová zdravotnická organizace už od roku 1973 na základě globální sítě surveillance chřipky dnes označované jako Global Influenza Surveillance and Response System.

Složení trivalentní chřipkové vakcíny pro severní polokouli pro sezonu 2013/2014 zahrnuje sérotypy (12):

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus,
- A/Victoria/361/2011, A(H3N2)-like virus,
- B/Massachusetts/2/2012-like virus.

Podle zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, mohou využít možnost hrazeného očkování proti chřipce osoby:

- nad 65 let věku,
- po splenektomii nebo po transplantaci krevetvorných buněk,
- které trpí závažným chronickým farmakologicky řešeným onemocněním srdce a cév nebo dýchacích cest nebo ledvin nebo diabetem mellitem,
- umístěné ve zdravotnických zařízeních poskytovatele dlouhodobé lůžkové péče nebo v domovech pro seniory anebo v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem.

Další skupiny populace mohou na toto očkování využít příspěvek některých zdravotních pojišťoven nebo svého zaměstnavatele. I přes bezplatnost a doporučení

odbornými autoritami je využití možnosti ochrany zdraví očkováním nízké i u nejzranitelnějších rizikových skupin. Zvýšení tohoto ukazatele by bylo úspěchem všech očkujících lékařů s rychlým efektem ve formě poklesu morbidit a mortalit populace. Zabránit vzniku nemoci je z mnoha důvodů lepší než ji léčit, proto je důraz na prevenci jednou z klíčových úloh našeho zdravotnictví. Lékaři prvního kontaktu, kterým se dlouhodobě daří očkovat přes 200–300 evidovaných pacientů, nejsou v chřipkové sezoně vystaveni tak velkému tlaku nemocných a nemusí tím snižovat kvalitu své péče poskytované pacientům s jinou diagnózou pro nedostatek času. Při nízké proočkovanosti je navíc čekárna praktického lékaře z hlediska možné nákazy pro pacienty jedním z nejrizikovějších míst.

Z praxe i ze studií je zřejmé, že hlavním pozitivním faktorem vedoucím ke zvýšení proočkovanosti je rada praktického lékaře pacientovi očkovat se (1). Je žádoucí, aby každý pacient při své návštěvě praktického

lékaře takovou radu, resp. doporučení dostal. Nevyužití této možnosti může mít nezvratné následky.

Literatura

1. OECD library. Influenza vaccination for older people. Health at a Glance: Europe 2012. 60/70.
2. Havlíčková M. Jsme ohroženi pandemií chřipky? Med Pro Praxi. 2008;5(2): 60–1.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Key Facts about Influenza and Flu Vaccine. National Centre for Immunization and Respiratory Diseases. Available from: www.cdc.gov
4. Barr IG, et al. Epidemiological, antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza A(H1N1), A(H3N2) and B influenza viruses: Basis for the WHO recommendation on the composition of influenza vaccines for use in the 2009–2010 Northern Hemisphere season. Vaccine. 2010;28:1156–67.
5. Maďar R. Pneumokokové nákazy a ich prevencia. ARD: Žilina; 2004.
6. Szucs TD, Muller D. Influenza vaccination coverage rates in five European countries – a population-based cross-sectional analysis of two consecutive influenza seasons. Vaccine. 2005;23(43):5055–63.
7. Blank PR, et al. Influenza vaccination coverage rates in five European countries during season

2006/2007 and trends over six consecutive seasons. BMC Public Health. 2008 8:272.

8. Eurosurveillance WHO for 23 EU/EEA States. Vaccination coverage for seasonal influenza among the elderly in EU/EEA states. Available from: www.eurosurveillance.org

9. Morbidity and Mortality Weekly Report. CDC. Influenza Vaccination Coverage Among Health-Care Personnel – United States, 2010–11 Influenza Season. 2011;60(32):1073–7.

10. Chlábek R, Beran J, Šplíňo M. Efektivita očkování proti chřipce u zdravých dospělých osob – čtyřnásobný pokles nemocnosti na chřipku během jedné chřipkové sezóny. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2002;2:47–51.

11. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. Vaccine. 2003;21:1769–75.

12. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013–14 northern hemisphere influenza season. 21 February 2013. Available from: www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/index.html

doc. MUDr. Rastislav Maďar, Ph.D.
Centra očkování a cestovní medicíny
Avenier, Bidláky 20, 639 00 Brno
e-mail: Rastislav.Madar@avenier.cz

Očkování dospělých pacientů s CHOPN a asthma bronchiale

Vaccination of adults with COPD and asthma

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.¹, MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.², doc. RNDr. Vanda Boščíková, Ph.D.¹,
prof. MUDr. Roman Chlíbač, Ph.D.¹

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

²Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn:

Vakcinace představuje významnou možnost prevence závažných infekčních onemocnění. Stále více se v posledních letech pozornost zaměřuje na vakcinaci dospělých. Důraz je mimo jiné kladen na vakcinaci osob s chronickým onemocněním, jako jsou chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a asthma bronchiale. Tito pacienti jsou jednak ve vyšším riziku závažnějšího průběhu řady infekcí, jednak jim rovněž hrozí akutní exacerbace chronické nemoci v případě infekce. Vakcinace proti vybraným infekcím by měla být u každého z nich zvážena.

Klíčová slova: očkování, dospělost, CHOPN, asthma bronchiale

Summary:

Vaccination represents an important opportunity to prevent serious infectious diseases. Increasingly in recent years, attention is focused on vaccination of adults. Emphasis is placed on vaccination of persons with chronic illnesses such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. These patients are at higher risk of more severe course of a number of infections, but also are at risk of chronic disease acute exacerbation in cases of infection. Vaccination against selected infections should be considered for each of them.

Keywords: vaccination, adult, COPD, asthma bronchiale

Vakcinologie 2013;7:169–172.

CHOPN a asthma bronchiale

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je onemocněním charakterizované omezením průtoku vzduchu v průduškách (bronchiální obstrukce), které není plně reverzibilní. Onemocnění zpravidla progreduje a je spojeno s abnormální zánětlivou reakcí na škodlivé plyny a částice ve vzduchu. Postihuje nejenom respirační systém (dýchací cesty, plicní parenchym), ale vyvolává i mimoplicní postižení (kardiovaskulární systém apod.). Odhaduje se, že celosvětově CHOPN postihuje asi 600 milionů lidí a ročně na něj umírá asi 2,7 milionu osob. Výskyt se v rámci celé populace odhaduje na 5–10 %, v České republice asi 8 %. Prevalence stoupá s věkem. Podle statistických údajů bylo v ČR pro CHOPN v roce 2011 dispenzarizováno 210 153 osob. Z toho bylo 123 549 mužů (59 %) a 86 604 žen (41 %) (1). Na CHOPN

u nás dlouhodobě umírá kolem 2000 osob za rok.

Rizikové faktory pro vznik CHOPN jsou jednak ze strany nemocného (genetika, věk apod.) a jednak z vnějšího prostředí. Zejména jde o kouření a dále o expozici řadě dráždivých plynů a částic ve vdechovaném vzduchu. Vývoj onemocnění je urychlován akutními exacerbacemi. Příčiny exacerbací CHOPN lze rozdělit na infekční a neinfekční (kouření, znečištěné ovzduší, dekompenzace dalších komorbidit, přerušení léčby apod.). Akutní exacerbace vedou k rychlejší progresi onemocnění a vyššímu riziku rozvoje komplikací a úmrtí. Rovněž jsou příčinou častějších návštěv u lékaře a zvyšují riziko hospitalizace. Studie BURDEN prováděná v letech 2008–2009 v České republice ukázala, že náklady na léčbu a snížení kvality života u pacientů s exacerbacemi CHOPN jsou

významně vyšší než bez exacerbace. Náklady na léčbu s tíží CHOPN rostly (2). Prevence a léčba, která omezí množství exacerbací, vede ke zpomalení progresu onemocnění, snižuje náklady na péči a zlepšuje kvalitu života nemocných.

Hlavním cílem léčby CHOPN je omezení klinické manifestace, zmírnění příznaků, úprava celkového stavu a lepší tolerance fyzické zátěže. Součástí péče o nemocné jsou preventivní opatření, která mají za cíl zabránit exacerbacím. Mezi ně patří zanechání kouření a obecně snížení expozice škodlivinám v prostředí. Významnou rolí v prevenci hraje i omezení rizika infekcí ovlivňujících respirační systém (příčiny exacerbace) – vakcinace proti chřipce a pneumokokovým infekcím (3).

Asthma bronchiale je celoživotní chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest.

Chronický zánět zvyšuje průduškovou reaktivitu, která vede ke klinické manifestaci.

Celosvětově se odhaduje asi 300 milionů nemocných, přičemž postiženi jsou zejména mladší věkové kategorie. Obecně dochází k nárůstu prevalence nemoci, nejvíce v dětském věku. Jak však dochází ke stárnutí populace, lze očekávat i nárůst prevalence onemocnění u starších osob. V současnosti se v rozvinutých zemích prevalence onemocnění u starších dospělých udává mezi 6–10 % (4). V České republice se prevalence astmatu odhaduje na 8 %, přičemž v dětské populaci již přesahuje 10 % (5). Dispenzarizováno u nás bylo v roce 2011 celkem 185 981 osob. Z toho bylo 81 539 mužů (44 %) a 104 442 žen (56 %). Počet pacientů se meziročně zvýšil o 6 % (1).

Rizikové faktory pro vznik astmatu jsou jak na straně nemocného (genetika, atopie), tak i na straně zevních vlivů. Zevní faktory u predisponovaných jedinců vedou k rozvoji obtíží a exacerbacím. Patří mezi ně řada alergenů, jako například pyly, plísně, alergen domácího zvířata, kouř (aktivní i pasivní kouření). Jako nespecifické podněty se mohou uplatňovat respirační infekce, fyzická námaha, psychické vlivy apod. Zvýšené riziko vzniku astmatu je v rodinách, kde se vyskytují alergická onemocnění. Onemocnění nelze vyléčit, lze však stabilizovat jeho průběh a klinickou manifestaci. Vedle farmakoterapie jsou důležitá režimová opatření a zabránění expozice podnětům vedoucím k exacerbaci nemoci.

Vakcinace v dospělosti

V posledních letech zažívá vakcinace v dospělosti určitý boom. Je to dáno zejména rozšiřující se nabídkou vakcín využitelných v dospělosti. Současně s tím se objevují doporučení, koho a kdy očkovat. Obecně vakcinace v dospělosti není doporučována plošně, ale spíše bývá indikována vytipovaným rizikovým skupinám osob. První skupinu tvoří lidé, kteří jsou ve zvýšeném riziku kontaktu s infekcí a je u nich vyšší pravděpodobnost nákazy a onemocnění. Druhou skupinu představují osoby s nějakým základním (chronickým) onemocněním, u kterých v případě infekce hrozí vyšší riziko zdravotních komplikací. Do této skupiny se řadí například lidé trpící chronickým onemocněním kardiovaskulárního nebo respiračního (asthma bronchiale, CHOPN) systému, jater, ledvin a dále jedinci s imunosupresí, metabolickými nemocemi (diabetes mellitus), osoby před transplantacemi nebo

po transplantacích atd. Třetí skupinou osob, jimž je vakcinace doporučena, jsou osoby, které by mohly v případě svého onemocnění přenést infekci na rizikové osoby s nějakým základním onemocněním. Mezi ně patří například rodinné kontakty a zdravotničtí pracovníci.

Dopady případné infekce u osob se základním onemocněním můžeme vnímat ze dvou pohledů. První představuje vlastní infekce, která může u predisponovaných osob probíhat závažněji, můžeme očekávat častější výskyt komplikací, následků, nutnosti hospitalizace a event. i úmrtí z důvodu infekčního onemocnění. Jako příklad lze uvést chřipku a pneumokokové infekce u chronických respiračních a kardiovaskulárních onemocnění, virovou hepatitidu u chronických hepatálních lézí apod. Druhý pohled, který bývá ovšem často opomíjen, je vlastní základní onemocnění. Zde hrozí, že infekce může vést k jeho dekompenzaci, rozvoji komplikací, nutnosti změny léčby, hospitalizaci a event. i úmrtí z důvodu exacerbace chronického onemocnění. Nezanedbatelné je i zhoršení kvality života pacienta a vyšší finanční náklady na péči a léčbu jak pro zdravotní systém, tak pro pacienta. Vakcinace pak tedy představuje nejenom prevenci vzniku a závažnějšího průběhu vlastního infekčního onemocnění, ale i prevenci dekompenzace základního onemocnění a s tím spojených možných následků.

Na druhou stranu současný výskyt základních chronických onemocnění ovlivňuje vlastní vakcinaci. Ta je zcela přirozeně ovlivněna věkem očkovaných, kdy s nárůstem věku může docházet k snížení imunitní odpovědi po aplikaci vakcíny než ve věku nižším. Se zvyšujícím se věkem roste rovněž pravděpodobnost výskytu základního chronického onemocnění nebo provádění léčebných postupů (imunosupresivní léčba, chemoterapie, radioterapie apod.), které mohou odpověď po vakcinaci ovlivnit. Existuje-li významné riziko snížené imunitní reakce, lze 1–2 měsíce po ukončení vakcinaci provést vyšetření protilátek v séru a určit úroveň navozené protekce.

Využívání vakcinace jako formy prevence infekčních onemocnění v dospělosti je však stále poměrně nízké. Proto, aby zejména u osob v riziku došlo ke zvýšení proočkování, byl vytvořen očkovací kalendář pro dospělé (6). Měl by být využíván nejenom zdravotnickými pracovníky, ale i laiky k obecné orientaci, kdy, komu a jaké

očkování je doporučeno. Očkovací kalendář pro dospělé je dělen do tří částí. První část udává doporučená očkování obecně u osob v příslušných věkových kategoriích včetně doporučení přeočkování. V druhé části jsou definovány osoby v riziku příslušných infekcí a v třetí je specifikováno, která očkování jsou u vybraných chronických onemocnění doporučena. Očkovací kalendář lze vyhledat na www.svl.cz nebo www.vakcinace.eu. Očkovací kalendář je koncipován tak, aby jeho využití usnadnilo rozšíření vakcinace jako nástroje prevence u dospělých, zejména pak v rizikových skupinách.

Mezi doporučená očkování u pacientů s CHOPN a asthma bronchiale patří především vakcinace proti pneumokokům, chřipce a pertusi.

Vakcinace proti pneumokokům

K základním očkováním doporučovaným pro pacienty trpící CHOPN, asthma bronchiale a jiným chronickým onemocněním respiračního systému patří vakcinace proti pneumokokům. Očkování proti pneumokokům je určeno zejména osobám starším 60 let a je dále doporučováno osobám s chronickým onemocněním kardiovaskulárního systému, jater, ledvin, s metabolickými chorobami (např. diabetes mellitus), imunosuprimovaným, asplenikům, kuřákům, jedincům před transplantací nebo po transplantaci nebo osobám s kochleárními implantáty. Ve zvýšeném riziku jsou lidé žijící v domovech pro seniory, hospitalizovaní v léčebnách dlouhodobě nemocných apod. Očkování je obecně doporučováno i v dětském věku, kdy se vlivem kolektivní imunity snižuje pravděpodobnost nákazy u rizikových dospělých osob.

Celková nemocnost invazivního pneumokokového onemocnění byla v roce 2011 v České republice 3,7/100 000 obyvatel, což představuje oproti předchozímu roku nárůst. Nejvyšší nemocnost byla ve věkových kategoriích osob ≥ 65 let (8,1/100 000), 0–11 měsíců (5,1/100 000) a 40–64 let (4,4/100 000). Celková smrtnost v roce 2011 byla 13,8/100 000, přičemž nejvyšší byla ve věkové kategorii dětí ve věku 0–11 měsíců (33,3 %), dospělých ve věku ≥ 65 let (21,2 %) a 40–64 let (12,8 %). Z pohledu nejstarší věkové kategorie (≥ 65 let věku) došlo v České republice v posledních letech k nárůstu nemocnosti (z 6,4/100 000 v roce 2007 na 8,1/100 000 v roce 2011) (7). U osob s chronickým onemocněním je riziko invazivního pneumokokového onemocnění

několikanásobně vyšší (diabetes mellitus 6x, chronická respirační onemocnění 7x, kardiovaskulární onemocnění 10x) než u zdravých osob (8).

K očkování v dospělosti jsou registrovány dvě vakcíny: Pneumo 23 a Prevenar 13. Vakcína Pneumo 23 je polysacharidová vakcína zaměřená na 23 pneumokokových sérotypů (PPV23). Prevenar 13 obsahuje 13 polysacharidových antigenů konjugovaných na proteinový nosič (PCV13). Vakcíny jsou určeny k prevenci onemocnění způsobených pneumokokovými sérotypy obsaženými ve vakcínách. Protilátková odpověď na očkování je měřitelná, celulární podíl imunity není možné dosud verifikovat.

Výhodou PPV23 je ve srovnání s PCV13 širší spektrum pokrytých pneumokoků. Nevýhodou je omezený efekt v případě využití, ať již při primovakcinaci, nebo přeočkování u osob nad 65 let věku a u imunokompromitovaných jedinců, kdy lze očekávat nižší účinnost. Naproti tomu PCV13 má sice užší spektrum pokrytých pneumokoků, ale jejím významným pozitivem je vyšší imunitogenita a nepřítomnost hyporesponsivity u starších osob, jedinců trpících chronickými chorobami a imunosuprimovaných.

Pneumo 23 se podává v jednodávkovém schématu s možností jednorázového přeočkování jednou dávkou po 5 letech. Vakcína je dle Souhrnu o přípravku (SPC) určena k použití od 2 let věku, bez horní věkové hranice. Prevenar 13 se aplikuje v jedné samostatné dávce, potřeba revakcinace nebyla dosud stanovena. Podle SPC je v dospělosti určen k prevenci invazivních pneumokokových infekcí u osob ve věku 50 let a starších.

Podle posledního doporučení České vakcinologické společnosti z 6. 12. 2012 je při vakcinaci osob bez zvýšeného rizika pneumokokového onemocnění do 60 let věku indikováno podání PPV23, ve věku 60–65 let PPV23 nebo PCV13 a ve věku nad 65 let PCV13 + PPV23 (9). Při vakcinaci osob v rizikových skupinách se u imunokompetentních jedinců (chronická onemocnění srdce a plic – CHOPN, asthma bronchiale, metabolické choroby, chronické hepatopatie apod.) do 60 let věku doporučuje preferovat PPV23. U osob nad 60 let věku je preferovaná PCV13 vakcína, v případě úniku mozkomíšního moku nebo kochleárních implantátů se doporučuje kombinace PCV13 + PPV23. Vakcinace imunokompromitovaných osob, včetně jedinců s anatomicou nebo funkční asplenií, se bez ohledu na věk (do nebo nad

60 let věku) doporučuje provádět kombinací PCV13 + PPV23 (u osob s transplantací kmeňových buněk kombinace PCV13 + PCV13 + PPV23).

V případě, že je použití PPV23 považováno za vhodné, PCV13 by měla být podána jako první. Při aplikaci PPV23 z důvodu rozšíření spektra protekce po podání PCV13 se doporučuje dodržet interval 2–6 měsíců. U některých osob může dojít k tomu, že PPV23 již byla v minulosti aplikována. Pak je možné po 5 letech od podání PPV23 přeočkovat aplikací jedné dávky PCV13. Pokud předchozí aplikace PPV23 byla po 60. roce věku, je přeočkování PCV13 preferováno.

Vakcinace proti chřipce

Chřipka je infekční onemocnění postihující všechny věkové skupiny populace. Jde o infekci s vysokou nemocností, každoročně postihne asi 5 % dospělých a asi 20 % dětí. U starších osob a u pacientů trpících základním chronickým onemocněním je spojena s vyšším rizikem závažnějšího průběhu infekce, hospitalizace i úmrtí. Při současném výskytu chronických nemocí (např. CHOPN a asthma bronchiale) je rovněž zvýšené riziko dekompenzace základního onemocnění. Nemocní s kardiovaskulárním onemocněním, diabetem nebo plicním onemocněním umírají na chřipku a pneumonii mnohem častěji než zdraví lidé. Při kombinaci chronických onemocnění riziko stoupá.

Vakcinace proti chřipce se doporučuje zejména osobám nad 65 let věku a lidem trpícím chronickým onemocněním (bez omezení věku). Mezi tyto chronické komorbidity se řadí například chronická onemocnění kardiovaskulárního a respiračního systému (CHOPN, asthma bronchiale, plicní emfyzém), jater, ledvin, poruchy funkce imunitního systému a metabolické nemoci (např. diabetes mellitus). K cílovým skupinám vakcinace patří i těhotné ženy. Očkovat je optimální před otěhotněním, ale vakcínu lze aplikovat i v průběhu těhotenství. Očkování se dále doporučuje osobám, které pečují o rizikové skupiny osob. Může se jednat například o domácí kontakty nebo o zdravotníky. Význam vakcinace těchto osob spočívá v tom, že v případě jejich infekce mohou být zdrojem nákazy pro uvedené rizikové skupiny pacientů.

V České republice je registrována řada štěpených nebo subjednotkových vakcín (Fluarix, Vaxigrip, IDflu, Begrivac, Fluad atd.). Ne všechny jsou však v období vakcinace dostupné. U dospělých se aplikují

v 1 dávce, protekce nastupuje asi po 14 dnech a přetrvává přibližně jeden rok. Vzhledem k délce navozené protekce a každoročním změnám v antigenním složení vakcín se doporučuje každoroční očkování. V našich podmínkách se vakcinace provádí zejména v období září až prosinec, tak aby nástup protekce byl před začátkem chřipkové sezony, která zpravidla trvá v období od ledna do dubna. Očkování je možné i po nástupu epidemie, kdy však u osob v inkubační době nedojde pravděpodobně k zabránění onemocnění. Těhotenství a kojení nejsou kontraindikací vakcinace.

Účinnost vakcinace u zdravých dospělých je 70–90 % v zabránění onemocnění. U starších osob je nižší, ale významným benefitem je omezení vývoje závažnějšího průběhu onemocnění, nutnosti hospitalizace a úmrtí.

Proočkovanosť proti chřipce kolísá v České republice kolem 5 % v posledních letech. Cíle Světové zdravotnické organizace, které počítají s dosažením 30% proočkovanosťi populace a v případě rizikových skupin se 75% proočkovanosťi, jsou tak pro nás v podstatě nedosažitelné.

Vakcinace proti pertuse

Již od 90. let minulého století dochází v rozvinutých zemích světa včetně Evropy k návratu pertuse do populace. Zvyšuje se jednak incidence onemocnění, jednak došlo i ke změnám řady epidemiologických charakteristik onemocnění. Výskyt pertuse, která byla dříve považována za dětské onemocnění, se posunul do vyšších věkových skupin adolescentů a dospělých (10). Zdrojem kojenecké pertuse se v 76–83 % stali rodinní příslušníci (zejména rodiče a sourozenci) (11). V České republice bylo v roce 2010 hlášeno 662 případů onemocnění (nemocnost 6,3/100 000 obyvatel). Podobně jako v minulých letech byl nejvyšší počet případů zachycen ve věkové kategorii 10–14 let, kdy bylo hlášeno 325 případů nemoci (nemocnost 70,8/100 000). Celkem bylo ve věkové kategorii 0–19 let hlášeno 561 případů, tedy 85 % zaznamenaných onemocnění (12). Návrat pertuse do populace vedl k nutnosti změny vakcinační strategie. Proto byl v České republice v roce 2009 zaveden booster pertuse u adolescentů ve věku 10–11 let. Toto přeočkování by mělo „pokryt“ vrchol incidence onemocnění v České republice, který se právě u adolescentů vyskytuje. Počty hlášených případů onemocnění v dospělosti jsou velmi

nízké, ale vzhledem k tomu, že v dospělosti pertuse probíhá často ne se zcela typickou symptomatologií, se předpokládá významná podhlášenost onemocnění.

Pro očkování v dospělosti jsou dostupné dvě, resp. tři acelulární vakcíny. Jedná se o Boostrix, resp. Boostrix-polio a Adacel. Jsou to kombinované vakcíny s redukováným množstvím antigenu proti difterii, tetanu a pertusii (dTap), resp. poliu, registrované k použití od 4 let věku.

Obecně se dnes u všech dospělých do 65 let věku doporučuje aplikovat alespoň jednu booster dávku kombinované vakcíny dTap. Podle individuálního rizika se přeočkovává po deseti letech od aplikace poslední vakcíny proti pertusii. Očkování je možno provést i u osob starších 65 let, zvláště pokud jsou v kontaktu s dětmi mladšími 12 měsíců. Při posuzování anamnézy není prodělaná pertuse i vzhledem k tomu, že postinfekční imunita není dlouhodobá, kontraindikací vakcinace.

Variantou vakcinace je nahradit jednu dávku monovakcíny proti tetanu kombinovanou vakcínou dTap. Očkování lze ovšem provést v podstatě téměř kdykoli, měl by však být dodržován interval 1 roku od aplikace poslední dávky vakcíny proti tetanu. Důvodem je vyšší riziko lokálních postvakcinačních reakcí při intervalu kratším.

V České republice jsou doporučeny vakcinace u dospělých součástí Národní strategie očkování proti pertusii vypracované Národní imunizační komisí Ministerstva zdravotnictví v roce 2011 (13). Vakcinovat je vhodné zejména ženy plánující těhotenství (očkovat je možno i po porodu), blízké rodinné kontakty novorozence (rodiče, prarodiče, sourozenci) nejméně 3–4 týdny před narozením dítěte. Dále se doporučuje očkování osob pečujících o děti do 1 roku věku (kojenecké ústavy, chůvy apod.) a zdravotnickým pracovníkům

podílejícím se na péči o novorozence, děti do 1 roku věku a event. děti neočkované z důvodu kontraindikací (novorozenecká a dětská oddělení, praktičtí lékaři pro děti a jejich zdravotní sestry apod.). Z pohledu rizikových skupin dospělých pacientů se očkování doporučuje osobám s chronickými onemocněními (chronická onemocnění plic a dýchacího systému – asthma bronchiale, CHOPN, imunosupresivní stavy apod.).

Závěr

Průběh a klinická manifestace infekčních onemocnění postihujících respirační systém v případě jejich výskytu u pacientů s chronickým onemocněním plic a dýchacích cest (CHOPN, asthma bronchiale) mohou být významně ovlivněny tímto základním onemocněním. Na druhou stranu infekce mohou být spouštěcím momentem akutní exacerbace CHOPN nebo asthma bronchiale. To se následně odráží ve zhoršené kompenzaci nemoci, snížení kvality života pacienta a zvýšených nákladech na péči o pacienta jak ze strany zdravotnického systému, tak pacienta. Opatření snižující možnost nákazy, včetně vakcinace, by měla být nedílnou součástí péče o pacienta s těmito chorobami. Mezi očkování doporučovaná u jedinců s CHOPN a asthma bronchiale patří zejména vakcinace proti pneumokokům, chřipce a pertusii.

Práce byla podpořena Dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Činnost oboru pneumologie a ftizeologie v roce 2011. Aktuální informace č. 23/2012.
2. Skoupá J, Bláhová M, Kašák V, Černá V, Malý M, Suchánková E. Studie BURDEN (Burden and Quality of Life in Chronic Obstructive BP Disease Exacerbation). Farmakoekonomika. 2010;4(1):34–6.

3. Musil J, Vondra V, Konštacký S. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN). Novelizace 2008. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2008.

4. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. Lancet. 2010; 376(9743):803–13.

5. Salajka F, Kašák V, Krčmová I, Konštacký S. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Asthma bronchiale. Novelizace 2008. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2008.

6. Chlíbek R, Smetana J, Boštíková V, Šplího M. Očkovací kalendář pro dospělé. Vakcinologie. 2011;5(3):101–15.

7. Motlová J, Beneš Č, Kozáková J, Krížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2011. Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2012;21(2):51–8.

8. Kyaw HM, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The Influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. JID. 2005;192:377–86.

9. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučení České vakcinologické společnosti pro pneumokokovou vakcinaci v dospělosti, 6. 12. 2012. Available from: <http://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska>.

10. Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(6 Suppl): S104–8.

11. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(4): 293–9.

12. Fabiánová K, Zavadilová J, Beneš Č, Kríž B. Pertuse v České republice v roce 2010. Zprávy EM (SZÚ, Praha). 2011;20(1):27–32.

13. Národní imunizační komise. Národní strategie očkování proti pertusii, 11. 7. 2011. Available from: http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/narodni-strategie-ockovani-proti-pertusii_5195_1985_5.html.

Korespondující autor:

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

e-mail: smetana@pmfhk.cz

Problematika virových hemoragických horeček

Viral hemorrhagic fevers

doc. RNDr. Vanda Boštíková¹, Ph.D., MUDr. Petr Prášil², Ph.D., Mgr. Radek Sleha^{1,3},
Mgr. Lenka Kaislerová⁴, Ing. Monika Coufalová¹, RNDr. Petra Mosio, Ph.D.³,
prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.⁴

¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

²Klinika infekčních nemocí, FN a LF UK, Hradec Králové

³Katedra biologických a biochemických věd, Fakulta chemicko-technologická,
Univerzita Pardubice

⁴Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Virové hemoragické horečky jsou skupinou různorodých onemocnění vyvolávaných viry z několika odlišných virových čeledí. Jedná se o akutní virová horečnatá onemocnění, vyznačující se nevolností, myalgii a vyčerpaností, dominující při generalizované poruše cévní permeability a regulace. Skupina virových hemoragických horeček představuje širokou škálu onemocnění od relativně nepříliš nebezpečných až po nemoci, které ohrožují lidské životy a jejichž mortalita dosahuje vysokých čísel.

Klíčová slova: virové hemoragické horečky, arenaviry, filoviry, bunyaviry, flaviviry, ribavirin

Summary:

Viral haemorrhagic fevers are a group of heterogeneous diseases caused by viruses of several different viral families. They are acute febrile viral disease characterized by nausea, myalgia and fatigue, dominating as a result of the generalized disorder of vascular permeability and regulation. Group of viral hemorrhagic fevers presents a wide range of diseases from relatively benign to extremely dangerous ones, with high mortality.

Key words: viral hemorrhagic fevers, arenaviruses, filoviruses, bunyaviruses, flaviviruses, ribavirin

Vakcinologie 2013;7:173–185.

Úvod

Podíváme-li se do historie z hlediska infekčních nemocí, pak bychom docela dobře mohli charakterizovat 12. století jako století pravých neštovic, 13. století nazvat stoletím lepry, o století 14. hovořit jako o století moru, 15. století dávat do souvislosti se syfilis. V 16. století se civilizace trápila s úplavicí, v 17. století ji kosila tuberkulóza, v 18. století pak břišní tyfus a v 19. století cholera. Nebudeme daleko od pravdy, když pro 20. století vybereme jako charakteristický problém HIV/AIDS. Těžko se v roce 2012 můžeme vyslovit ke století jednadvacátému, ale přesto možná nebudeme daleko od pravdy, když zauvažujeme nad virovými hemoragickými horečkami (VHH). Běžná dostupnost

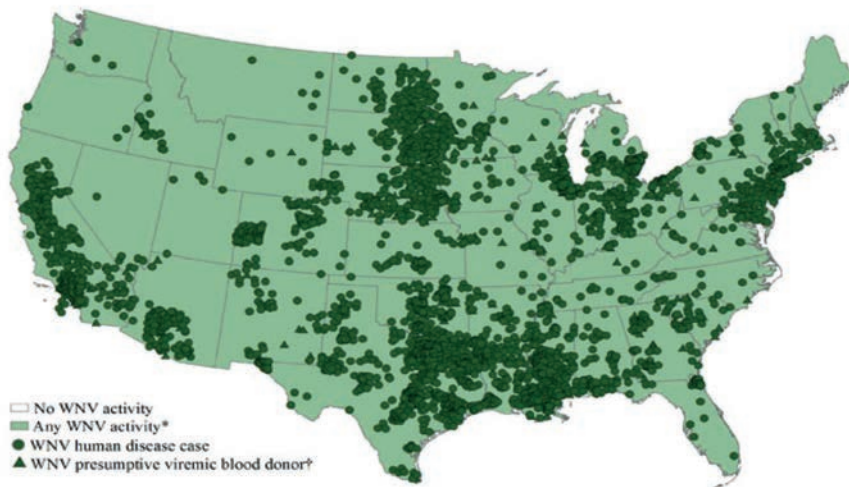
mezikontinentálního cestování, migrace obyvatelstva a zrychlení přesunů velkého počtu lidí v důsledku rozšiřující se letecké dopravy otevřely nové možnosti šíření virů a tím i infekčních chorob do dalších zeměpisných oblastí.

Nejčastěji celosvětově importovanou nákazou současnosti je malárie, včetně tzv. letištní formy, kdy onemocní obyvatelstvo žijící v blízkém okolí velkých letišť v neendemických oblastech. Klasickým příkladem posledních let je import West Nile viru (WNV) (čeleď Flaviviridae) z afrického kontinentu do USA a jeho postupné, nezadržitelné rozšíření z východního pobřeží na západní. Proces ukazují následující mapky, první z roku 1999 a druhá z 6. listopadu 2012 (obr. 1 a 2).

V reakci na tyto a jim podobné situace jsou zaváděna epidemiologicko-hygienická opatření, v první řadě dezinfekce letadel přilétajících ze subtropických a tropických oblastí. Nicméně i tak začíná být evropský kontinent ohrožován invazivními druhy komárů (vektory pro mnohá onemocnění mezi nakaženým zvířetem – např. hlodavec, netopýr – a člověkem), kteří se sem dostávají například s rozrůstajícím se trhem rostlin z Asie. Předpoklad, že se tyto invazivní druhy hmyzu nebudou schopny adaptovat na chladnější prostředí Evropy, se příliš nepotvrzuje. Navíc ideální prostředí pro jejich přežití a rozmnožení představují i v Evropě časté, venku ponechané vysloužilé pneumatiky, ve kterých se drží nízké sloupce vody – ideální biotop pro tento hmyz.



Obr. 1 Incidence WNV na milion obyvatel v roce 1999, USA (www.cdc.gov)



Obr. 2 Situace ve výskytu WNV v USA k 6. 11. 2012 (www.cdc.gov)

Následující mapka eCDC pak monitoruje výskyt invazivních druhů komárů ke konci roku 2011 (obr. 3). Odborné články posledních let informují o nálezích tohoto hmyzu například v deltě Dunaje, v Rumunsku, Albánii, na Sicílii a Sardinii, stejně jako na ostrově Korsika, v Řecku, na Madeiře, Monaku, ve sklenících Holandska, v San Marinu a ve Vatikánu. Před velmi krátkou dobou bylo nalezeno sedmáct larev druhu *Aedes albopictus* na jižní Moravě (Česká republika) (1). O tomto druhu je známo, že je vektorem pro dengue a chikungunya virus. Na Madeiře byl identifikován *Aedes aegypti*, vektor pro žlutou zimnici, dengue a chikungunya. U něj se očekává, že bude mít problém s aklimatizací, nízké teploty zatím tento druh netoleruje. V Belgii, Francii, v Německu, v údolí Rýna, a ve Švýcarsku byl odchycen

Aedes japonicus, vektor pro WNV, který snáší jakékoli teploty. *Aedes atropalpus* je druh dříve typický pro Severní Ameriku, dnes nalézáný v Itálii, Francii, Holandsku. Je znám jako vektor WNV. Tento druh nemá problémy s chladem. Vektorem pro La Crosse virus, ze skupiny arbovirů, který může způsobit encefalitidu, je *Aedes triseriatus*, detekovaný ve Francii. To je jen krátký výčet z odhadovaného počtu asi sta druhů invazivních komárů (2, 3). Státy jako Francie a Itálie již ustanovily monitorovací systém pro výskyt tohoto hmyzu na svých územích.

Virové hemoragické horečky

Virové hemoragické horečky představují skupinu infekčních onemocnění, s nimiž se běžně ve střední Evropě nesetkáváme.

Obvykle se v našich podmínkách jedná o importované nákazy.

Jak vypadá odhad rizika pro pacienta: minimální riziko představuje pro nákazu situace, kdy se osoba nepohybovala v endemické oblasti výskytu virové hemoragické horečky nebo se v ní sice pohybovala, ale od začátku zdravotních problémů uběhlo více než 21 dnů. Ve středním riziku se ocitá člověk, který navštívil endemickou oblast, ale ne její rizikovou část, nicméně pohyboval se poblíž oblasti s výskytem onemocnění VHH v době 21 dnů před vznikem svého onemocnění. Vysoké riziko je dáno pobytem v rizikové oblasti 3 týdny před vznikem onemocnění a pobytem v domě s VHH více než 4 hodiny, péčí o nemocné.

Jak potvrzené onemocnění, tak podezření na přítomnost některé z vysoce nakažlivých nákaz podléhá povinnému hlášení a evidenci v České republice i v mezinárodním měřítku.

V našich podmínkách řeší postupy při výskytu vysoce nebezpečných nákaz nebo podezření na ně paragraf 15 zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví. Doporučení pro lékaře v případě těchto situací zahrnují následující body:

- V rámci vyšetření pacienta s příznaky odpovídajícími klinickému obrazu VHH v běžné ordinaci zjistit podrobnou cestovní anamnézu pacienta (místo a charakter pobytu v posledních 21 dnech, typ ubytování, stravování, dopravy, charakter kontaktů).
- Pacienta okamžitě izolovat od ostatních osob, dát mu ústenku, zabezpečit ochranu osob okolo aplikací dostupných ochranných prostředků (maska, ochranné brýle, rukavice pro zdravotnický personál).
- Ohlásit podezření na výskyt či výskyt VHH nadřazenému orgánu – krajskému zdravotnickému operačnímu středisku Zdravotnické záchranné služby a do příjezdu zasahujících složek integrovaného záchranného systému sledovat vitální funkce pacienta a poskytovat mu lékařskou péči, zamezit vstupu dalších osob do prostoru zdravotnického zařízení, izolovat osoby, které byly s pacientem v blízkém kontaktu, upozornit je na možnost karanténních opatření.

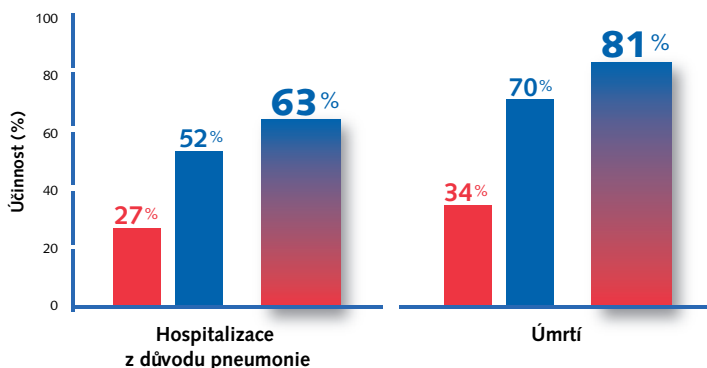
Tato onemocnění jsou typická povětšinou horečnatým stavem doprovázeným krvácením a vysokou mortalitou (4). Původci této široké skupiny infekčních onemocnění jsou RNA viry obalené lipidovou

Některé věci patří dohromady



Mezi chřipkou a pneumokokovými infekcemi existuje přímá souvislost.¹

Účinnost očkování proti chřipce a pneumokokům u starších osob s chronickým onemocněním plic (Minneapolis, US, 1993–96) (n=1898)



WHO a ACIP doporučují očkovat proti chřipce a pneumokokům osoby v riziku, včetně starších a chronicky nemocných.²⁻⁵

■ Pneumokoková vakcína
■ Chřipková vakcína
■ Pneumokoková + chřipková vakcína

Očkování proti chřipce a pneumokokům efektivně snižují počet hospitalizací i úmrtí a společně aplikované mají vyšší účinnost⁶

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

VAXIGRIP, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti chřipce (inaktivovaná, štěpený virion). **Léčivá látka:** Virus chřipky (inaktivovaný, štěpený) následujících kmenů (přípraveno v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých drůbežích chovů): A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-odvozený kmen (NYMC X-179A) ...15 mikrogramů HA*; A/Victoria/361/2011 (H3N2) – varianta kmene (NYMC X-223A) odvozená z A/Texas/50/2012...15 mikrogramů HA*; B/Massachusetts/02/2012...15 mikrogramů HA*; v dávce 0,5 ml, *hemagglutinin. Tato vakcína vyhovuje doporučení WHO (pro severní polokouli) a rozhodnutí EU pro sezónu 2013/2014. **Terapeutické indikace:** Prevence chřipky zvláště u osob, u kterých je vysoké riziko přidružených komplikací. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí a děti od 36 měsíců: 0,5 ml. Děti od 6 měsíců do 35 měsíců: 0,25 ml nebo 0,5 ml. Neočkovaným dětem by měla být podána druhá dávka v intervalu nejméně 4 týdnů. Intramuskulární nebo hlubokou subkutánní injekci. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivé látky, na jakoukoliv pomocnou látku nebo jakoukoliv složku, která může být přítomna ve stopovém množství jako např. vejce (ovalbumin, kuřecí bílkoviny), neomycin, formaldehyd a oktoxinol 9. Očkování má být odloženo u pacientů s horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí. **Upozornění:** Pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být okamžitě k dispozici odpovídající léčba a zajištěn lékařský dohled. Neaplikovat intravaskulárně. Protilátková odpověď může být nedostatečná u pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí. **Interakce:** VAXIGRIP může být aplikován současně s jinými vakcínami do odlišných končetin. Nežádoucí účinky mohou být intenzivnější. Imunitní odpověď může být snížena u pacientů s probíhající imunopresivní terapií. Po očkování proti chřipce byly pozorovány falešně pozitivní výsledky sérologických testů používajících metodu ELISA k detekci protilátek proti HIV1, hepatitidě C a HTLV1. Je možno je vyloučit technikou Western Blot. **Těhotenství a kojení:** Inaktivovaná vakcína proti chřipce je možné podávat ve všech stádiích těhotenství. VAXIGRIP může být použit v průběhu kojení. **Nežádoucí účinky:** Během klinických studií byly zjištěny následující nežádoucí účinky: bolesti hlavy*, pocení*, myalgie, artralgie*, horečka, nevolnost, svalový třes, únava. Místní reakce: zarudnutí, otok, bolest, ekchymóza, indurace*. * Tyto nežádoucí účinky obvykle odezní samovolně během 1–2 dnů. **V průběhu post-marketingového sledování** byly dále hlášeny následující nežádoucí účinky: Přechodná trombocytopenie, přechodná lymfadenopatie; alergické reakce, vedoucí ve vzácných případech k šoku, angioedém; neuralgie, parestesie, febrilní křeče, neurologické poruchy, jako je encefalomyelitida, neuritida syndrom Guillain-Barré; vaskulitida, vedoucí ve velmi vzácných případech k přechodnému postižení ledvin; generalizované kožní reakce, zahrnující svědění, kopřivku a nespecifickou vyrážku. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** SANOFI PASTEUR SA, 2, Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** 59/1035/94-C. **Datum revize textu:** 20. 8. 2013

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je hrazen indikovaným pacientům do výše schválené úhrady.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

PNEUMO 23, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti pneumokokům polysacharidová. **Léčivá látka:** 1 dávka – 0,5 ml obsahuje: Polysacharidum Streptococci pneumoniae typus: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.....25 mikrogramů z každého sérotypu. **Terapeutické indikace:** Ochrana před pneumokokovými infekcemi, zejména před zánehy plic, způsobenými sérotypy obsaženými ve vakcíně pro osoby od 2 let, ve vysokém riziku onemocnění pneumokokovou infekcí. **Cílovými skupinami jsou především:** osoby ve věku 65 let a starší, zvláště starší osoby žijící v ústavech; imunokompetentní, ale oslabené osoby nebo osoby, jejichž zdravotní stav vede k časté hospitalizaci (diabetes, chronická bronchitida, respirační selhání, srdeční selhání, závislost na alkoholu a kouření v anamnéze, atd.); imunosuprimované osoby jako jsou pacienti po splenektomii, se srpkovitou anémií, nefrotickým syndromem; osoby s únikem cerebrospinálního moku. **Dávkování: Primární imunizace:** 1 dávka 0,5 ml. **Přeočkování:** 1 dávka 0,5 ml každých 3 až 5 let pro osoby ve vysokém riziku onemocnění pneumokokovou infekcí. **Způsob podání:** přednostně intramuskulárně (i.m.), případně subkutánně (s.c.). **Kontraindikace:** Alergie na jakoukoliv ze složek vakcíny. Očkování během předchozích 3 let. Potvrzená pneumokoková infekce nebo podezření na tuto infekci není kontraindikací. V případě horečky, akutní nemoci nebo relapsu chronického onemocnění se doporučuje vakcinaci odložit. **Upozornění:** Neaplikovat intravaskulárně. Vakcína by měla být aplikována nejméně 2 týdny před plánovanou splenektomií nebo zahájením imunopresivní terapie. Pacientům s poruchami srážlivosti nebo s trombocytopenií se doporučuje aplikovat vakcínu subkutánně. Podobně jako u jiných injekčně podávaných vakcín musí být pro případ vzniku anafylaktické reakce po podání vakcíny k dispozici okamžitě vhodná léčba a zajištěn lékařský dohled. **Interakce:** Vakcína PNEUMO 23 může být podána současně s vakcínou proti chřipce do dvou různých míst. **Těhotenství a kojení:** Z preventivních důvodů není doporučováno podávat vakcínu těhotným ženám s výjimkou případu vysokého rizika nákazy. Kojení nevylučuje možnost očkování touto vakcínou. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří zvýšená teplota a lokální reakce v místě aplikace. Výskyt dalších nežádoucích účinků byl velmi vzácný (< 0,01 %), bohužel četnost výskytu nemůže být přesně dopočítána: lymfadenopatie, bolest hlavy, vyrážka, kopřivka, bolesti ve svalech a kloubech, celulitida v místě aplikace, reakce v místě vpichu jako je například bolest, zarudnutí, zatvrdnutí a otok (tyto reakce bývají mírné a přechodné), vyskytl se i periferní edém očkované končetiny; zvýšená teplota (horečka), která se obvykle objeví krátce po očkování a do 24 hodin odezní, byla hlášena i horečka vyšší než 39°C, nevolnost, tělesná slabost a únava; reakce podobné Arthusovu fenoménu, které odezní bez dalších následků a objevují se spíše u osob s již přítomnými vysokými hladinami protilátek na pneumokokové polysacharidy, anafylaktoidní reakce. **Uchovávání:** Vakcína musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** SANOFI PASTEUR SA, 2, Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** 59/773/95-C. **Datum revize textu:** 1. 8. 2012

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je hrazen indikovaným pacientům z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

REFERENCE

[1] Grabowska K, Högberg L, Penttinen P, Svensson A, Ekdahl K. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. BMC Infectious Diseases 2006;6(58):1-9. [2] World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec, 2008;83(42):373-84. [3] World Health Organization. Influenza vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec, 2005;80(33):279-7. [4] Centers for Disease Control and prevention. Department of Health and Human Services. Prevention of Pneumococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 1997. MMWR Recomm Rep, 1997;46(RR-8):1-31. [5] Centers for Disease Control and prevention. Department of Health and Human Services. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. MMWR Recomm Rep, 2008;57(RR-7):1-64. [6] Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine, 1999; 17(suppl 1): S91-3.

IX. hradecké vakcinologické dny 2013

The 9th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2013;7:176–177

Ve dnech 3.–5. 10. 2013 se v Hradci Králové konala již podeváté celostátní konference Hradecké vakcinologické dny. Konference byla již tradičně pořádána Českou vakcinologickou společností JEP a Fakultou vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové. Odborný program konference začal ve čtvrtek 3. 10. 2013 satelitním sympoziem. Vlastní program konference probíhal v pátek 4. 10. 2013 a v sobotu 5. 10. 2013. Byl rozdělen do 10 odborných bloků a „kulatého stolu“ otázek a odpovědí. Novinkou letošního ročníku bylo Sympozium všeobecných praktických lékařů, které probíhalo v pátek 4. 10. 2013 a v sobotu 5. 10. 2013 paralelně s hlavním programem konference. V průběhu celé konference zaznělo celkem 54 přednášek a prezentováno bylo 6 posterů. Konference se letos zúčastnilo rekordních 550 osob.

Zaměřeno na meningokoky

Ve čtvrtek 3. 10. 2013 proběhlo satelitní symposium Víceoborový pohled na prevenci invazivních meningokokových onemocnění v praxi PLDD. V jeho rámci vystoupila jako první V. Marešová, která hovořila o meningokokových onemocněních z pohledu klinika. Následně P. Křížová seznámila posluchače s aktuálním výskytem meningokoků v České republice. Další prezentace byly věnovány vakcinaci proti meningokokům. R. Prymula hovořil o nových možnostech prevence meningokoků skupiny B a J. Prattingerová o možnostech prevence meningokoků skupin A, C, W-135 a Y. Symposium uzavřela svým vystoupením H. Cabrnchová, která hovořila o očkovacím kalendáři v prvním roce života dítěte.

Novinky v očkování

Konference byla slavnostně zahájena v pátek 4. 10. 2013 zástupci Ministerstva

zdravotnictví ČR, České vakcinologické společnosti, Slovenské epidemiologické a vakcinologické společnosti, Společnosti praktických dětských lékařů, Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii a děkanem Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

První blok konference byl věnován novinkám v očkování v roce 2013. Zahájila ho J. Rážová prezentací pojednávající o roli ministerstva zdravotnictví v dohledu nad systémem očkování. V druhém vystoupení se R. Prymula zamýšlel nad dalším směřováním vakcinologie. H. Cabrnchová posluchačům přiblížila, co nového přinesl rok 2013 v očkování a co lze v nejbližší době očekávat. Blok uzavřela Z. Křišťůvková, která hovořila o novinkách v očkování na Slovensku. Ve druhém bloku konference se diskutovalo o problematice pneumokokových onemocnění. J. Beran prezentoval současné poznatky k očkování proti pneumokokům. Následně J. Kozáková popsala současnou situaci ve výskytu invazivního pneumokokového onemocnění a systém surveillance v České republice. Téma uzavřela H. Roháčová s prezentací pneumokokových pneumonií a možností jejich prevence očkováním.

Klíšťová encefalitida, očkovací kalendář, kontroverze

Poslední dopolední páteční blok byl zaměřen na klíšťovou encefalitidu. Vystoupily v něm R. Vavřková, která přiblížila epidemiologickou situaci onemocnění, a dále L. Petroušová s tématem klíšťové encefalidity u dětí a možnostmi očkování. Na závěr se E. Jílková zaměřila na možnosti prevence klíšťové meningoencefalidity u starších osob. Odpolední program zahájil odborný blok věnovaný srovnání očkovacích

kalendářů České republiky a Evropské unie. První vystoupila H. Cabrnchová, která popsala historii očkovacího kalendáře dětí v České republice. R. Chlíbek poté porovnal současný český očkovací kalendář s vakcinačními programy v jiných evropských zemích. Blok zakončila jediná anglická prezentace konference, v níž T. Vesikari prezentoval finskou zkušenost ze zavedení plošné vakcinace proti rotavírům. V dalším bloku konference se přednášející zaměřili na nárůst spalniček a příušnic v Evropě a jejich prevenci vakcinací. P. Bošтік se věnoval zajímavým poznatkům o spalničkách v éře vakcinace. M. Šplíno popsala aktuální epidemiologickou situaci spalniček v Evropě. V závěrečném vystoupení V. Štěpánová přiblížila parotitidu jako vracející se onemocnění. Jeden z bloků programu byl tradičně věnován chřipce. Letos se přednášející zaměřili na očkování proti chřipce u dětí. J. Kynčl hovořil o epidemiologii chřipky u dětí. Následovalo vystoupení J. Prattingerové, která prezentovala kazuistiku úmrtí dosud zdravého dítěte na chřipku. Blok uzavřel D. Dražan s tématem účinnosti vakcinace proti chřipce u dětí. Novinkou letošní konference byl i blok kontroverze v očkování. Při prezentacích vždy jeden z přednášejících vystoupil s argumenty pro očkování a druhý proti očkování. Prvním tématem byly spalničky a význam očkování v současné epidemiologické situaci. Argumenty „pro“ prezentovala I. Urbančíková, „proti“ P. Kosina. Druhým tématem byla vakcinace proti virové hepatitidě B u kojenců a očkování proti pertusi u nejmladších dětí. Argumenty „pro“ podával D. Dražan a „proti“ Š. Rumlarová. Odborný program dne zakončil „kulatý stůl“ otázek a odpovědí z očkovací praxe. R. Prymula, R. Chlíbek, H. Cabrnchová

a P. Kosina odpovídali na dotazy účastníků konference.

Tetanus, varia

V sobotu 5. 10. 2013 zahájil odborný program blok prezentací zaměřených na současnost tetanu a očkování proti tomuto onemocnění. J. Smola prezentoval aktuální výskyt tetanu u domácích zvířat a pokroky v jeho prevenci. V. Janout následně hovořil o epidemiologii tetanu a otázkách imunity po očkování. Téma zakončil J. Smetana popisem současného stavu ve vakcinaci proti tetanu. Druhý sobotní blok byl věnován meningokokovému onemocněním a doporučeným vakcinačním strategiím. Z. Blechová popsala klinické aspekty invazivních meningokokových onemocnění a P. Křížová aktuální epidemiologickou situaci a podklady pro vakcinační doporučení. R. Prymula se v prezentaci věnoval zahraničním zkušenostem v očkování proti meningokokům. Blok uzavřel P. Pazdiora s prezentací výskytu invazivních meningokokových onemocnění v Západočeském kraji. Poslední blok odborného programu konference obsáhl prezentace na různá témata. Vystoupil v něm V. Bencko s prezentací toxoalergických komplikací vakcinace. Následně P. Pazdiora hovořil o výskytu rotavirových gastroenteritid v České republice a o proočkování. Poslední prezentací hlavního programu

bylo vystoupení Z. Jágrové na téma proočkování proti tuberkulóze v Praze.

Symposium pro praktické lékaře

Novinka letošní konference, Symposium všeobecných praktických lékařů, byla zaměřena na otázky vakcinace dospělých osob. Program byl rozdělen do několika bloků. První blok programu symposia byl věnován novinkám v očkování dospělých. J. Beran prezentoval současné možnosti očkování v dospělosti. Následně R. Chlíbek hovořil o multioborovém přístupu k očkování dospělých. Očkování a aspekty vakcinace v praxi praktického lékaře přednášel C. Mucha. Poslední v tomto bloku vystoupila K. Fabiánová s problematikou pertuse a očkování u rizikových pacientů. Ve druhém bloku symposia se diskutovaly otázky očkování rizikových pacientů. K. Pavelka hovořil o očkování pacientů s autoimunitním revmatickým onemocněním, P. Urbánek o očkování pacientů s chronickým jaterním onemocněním, Š. Rumlarová o očkování aspleniků a diabetiků a P. Polák o očkování onkologických pacientů. Blok zakončila E. Jílková s prezentací možností očkování proti klíšťové encefalitidě v praxi. V posledním bloku symposia V. Janout prezentoval data o přetrvávání protekce po vakcinaci proti tetanu a J. Smetana hovořil o nových doporučeních v oblasti očkování proti tetanu. Symposium zakončil R. Chlíbek interaktivní přednáškou na téma

nestandardní situace v očkování v praxi všeobecného praktického lékaře.

Ocenění ČVS

Hradecké vakcinologické dny poskytly opět prostor lidem řady odborností pro výměnu názorů na očkování. Byly i příležitosti pro přátelská setkání v rámci společenského programu konference. Slavnostním okamžikem bylo ocenění doc. MUDr. Vilmy Marešové, CSc., které za dlouhodobý přínos pro rozvoj vakcinologie bylo uděleno čestné členství České vakcinologické společnosti JEP a obdržela pamětní medaili Fakulty vojenského zdravotnictví UO. Druhým mimořádným momentem byl křest knihy Očkování v speciálních situacích autorů M. Jeseňáka, I. Urbančíkové a kol.

Závěrem si organizátoři dovoluují pozvat všechny zájemce na jubilejní X. hradecké vakcinologické dny, které se budou konat 2.–4. 10. 2014.

Prezentace, jejichž autoři dali svolení, budou zveřejněny na webových stránkách České vakcinologické společnosti (www.vakcinace.eu).

w
MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: smetana@pmfhk.cz

Foto: MUDr. Jan Smetana, Ph.D.



Cervarix™

93%

snížení rizika



vzniku těžkých přednádorových lézí na děložním čípku (CIN3+) bez ohledu na HPV typ, který lézí u HPV naivních dívek způsobil¹

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

PLNĚ HRAZENÁ VAKCÍNA PRO 13LETÉ DÍVKY**

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 humaní¹ typus 16 proteinem L1^{2,3} 20 mikrogramů; Papilomavir humaní¹ typus 18 proteinem L1^{2,3} 20 mikrogramů; lidský papilomavirus = HPV, ²adjuvovaný na ASD4 obsahující: 3-O-deacetyl-4'-monofosforyl-Lipid A (MPL)³ 50 mikrogramů, ³adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydrátovaný (Al(OH)₃) celkem 0,5 miligramu Al³⁺. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Cervarix™ je vakcína určená k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních) a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1 Souhrnu údajů o přípravku. **Cervarix™ je vakcína určená k podání dívkám ve věku od 9 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 s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie 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 trombotyopénií nebo s jakoukoliv poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkováných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix™ bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemoci způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy. Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuální přenosným nemocem. Cervarix™ je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by Cervarix™ měl terapeutický efekt. Očkování nenahrazuje 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. **S výjimkou osob s asymptomatickou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), u kterých jsou dostupná omezená data o imunogenicitě, nejsou žádné údaje o použití vakcíny Cervarix u osob se sníženou imunitní odpovědí, jako jsou pacienti podstupující imunosupresivní terapii⁴.** 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 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 pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTPa, dTPa-HPV 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 (DNA) (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 v 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 převážejí možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoků; únava, bolest hlavy, myalgie. Časté: horečka (≥ 38 °C), gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjem a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, arthra lgie. Méně časté: závrať, infekce horních cest dýchacích, jiné reakce v místě vpichu. **Inkompatibility:** 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 stabilní 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 čirý 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. **DRŽTEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **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:** 27. 6. 2013. 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 pojištění⁵. Před předepsáním vakcíny se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Souhrny údajů o přípravku (SPC) jsou dostupné na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SUKL) pod odkazem Databáze léčiv. Případné nežádoucí účinky prosím hlasejte také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (24. 9. 2013).

* Prosím všimněte si změny v SPC.

** Dle novely zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění je od 1. 4. 2012 očkování proti lidskému papilomaviru hrazeno dívkám, u kterých bylo očkování zahájeno od dovršení jejich třináctého do dovršení čtrnáctého roku věku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Cervarix™ 27. 6. 2013.

Data čerpána ze studie PATRICIA (Papilloma TRial against Cancer In young Adults) - dvojitě zasklená, randomizovaná, multicentrická studie. Zařazeno 9 319 žen do vakcinové větve a 9 325 do placebové větve. HPV naivní kohorta: alespoň 1 dávka vakcíny, normální cytologie, při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séro negativní na HPV-16 a HPV-18. (95% CI: 78,9; 98,7).



GlaxoSmithKline

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

CZ/CER/0018d/12(2)



membránou, pocházející ze čtyř různých čeledí: Arenaviridae, Flaviviridae, Filoviridae a Bunyviridae. Tím je dána velká pestrost klinických příznaků této skupiny nemocí a obtížnost nalézt a specifikovat jejich společné obecné znaky (5, 6).

Čeď Arenaviridae zahrnuje africký virus Lassa a jihoamerické viry Junin, Machupo, Guanarito a Sabia vyvolávající bolivijskou, argentinskou, venezuelskou a brazilskou hemoragickou horečku (7).

Lassa virus

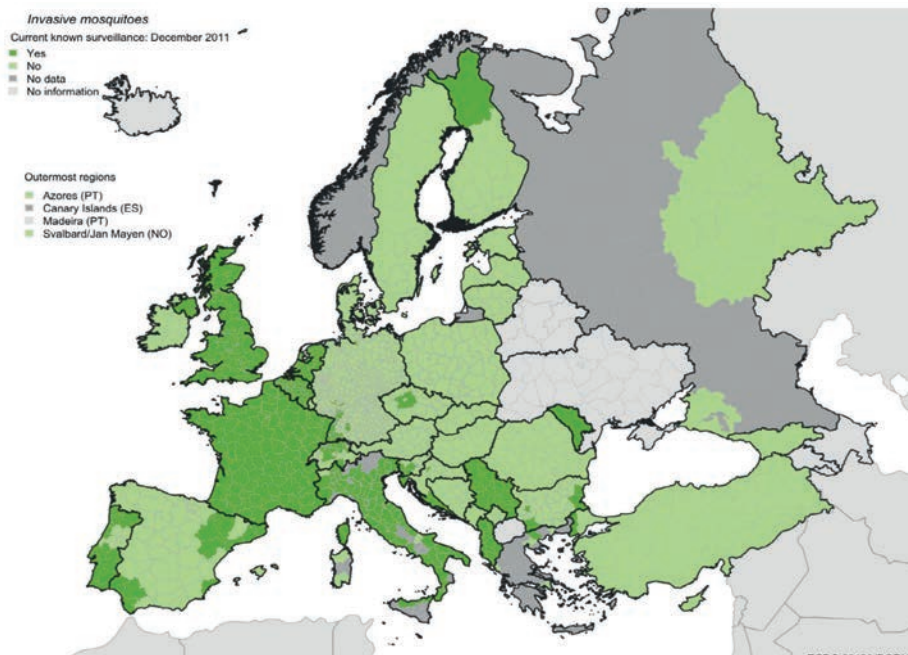
Jde o RNA virus, který tvoří dva segmenty lineární RNA, o délce 7200 a 3400 nt, je obalen lipidovou membránou.

Jméno dostal tento virus po městě Lassa v Nigérii, kde byl poprvé v roce 1969 identifikován.

Přenašečem onemocnění je krysa mnohobradavková, která žije v západní a střední Africe, blízko lidských obydlí. Bohužel tohoto živočicha považují domorodci za pochoutku, a proto ji rádi konzumují. K infikování může dojít také stykem s výkaly nemocného zvířete, s jeho močí, vdechnutím aerosolu s jeho slinami nebo kontaktem přes drobné ranky v kůži.

Od listopadu 2003 do března 2004 proběhla epidemie hemoragické horečky Lassa v Nigérii a zanechala za sebou 18 mrtvých z celkového počtu 832 nemocných. Podezření na výskyt tohoto viru bylo vysloveno také v Kongu, Mali a Senegal. Odhaduje se, že ročně zemře ve světě na Lassa virus kolem 5000 osob (7, 9).

Průběh onemocnění může být asymptomatický, mírný, nebo naopak může končit smrtí pacienta na multiorgánové selhání organismu. Typická inkubační doba se pohybuje mezi 5–21 dny. Pacient trpí vysokými horečkami, bolestí hlavy a svalů, zánětem hrtanu, kašlem, bolestmi břicha, zvracením, průjmem. Může se přidat zánět spojivek, objevují se petechie v oblasti hrudníku, na rukou a na obličeji. Zhruba 20 % pacientů má nízký tlak, krvácí z nosu, dásní, rekta. Může se vyvinout encefalitida, meningitida. U těhotných žen infikovaných ve třetím trimestru dochází ke spontánním potratům. Mortalita plodu je 100 %, matky umírají zhruba ve 30 % případů.



Obr. 3 Mapa Evropy ukazující invazivní druhy komárů a jejich výskyt v jednotlivých zemích v prosinci 2011 (www.ecdc.europa.eu)

Diagnostika využívá sérologické vyšetření metodou ELISA, RT-PCR, eventuálně je možná izolace viru.

Léčba je symptomatická, důležitá je úprava vodního a minerálního prostředí. Účinná je terapie ribavirinem (8). Ribavirin snižuje mortalitu z 55 % na pouhých 5 %.

Očkovací látka proti tomuto viru dosud není k dispozici, přestože podle informací CDC probíhá vývoj vakcíny.

Junin virus

Tento virus byl poprvé izolován v roce 1958. Je původcem argentinské hemoragické horečky. Pro svůj zeměpisný výskyt je často řazen mezi tzv. viry Nového světa.

Přenašečem a zároveň rezervoárem nákazy jsou hlodavci. Přenos na člověka se děje inhalací prachu kontaminovaného močí, výkaly, slinami, krví nebo přes poranění na kůži, kudy do lidského těla může vstoupit aerosol s virem.

Pro onemocnění je typická lehce zvýšená horečka, zimnice, bolest hlavy, svalů, petechie na obličeji, krku, hrudi, zánět spojivek, krvácení z dásní, třes rukou, jazyka, celková letargie. U 30 % pacientů dochází k rozvoji neurologických příznaků onemocnění, šoku. Onemocnění může být komplikováno bakteriální infekcí, při hemoragickém průběhu vykašláváním

krve, podlitinami, přítomností krve v moči, stolici i „nekončnou“ menstruací.

V diagnostice je využíváno sérologické vyšetření metodou ELISA.

Terapie onemocnění je symptomatická, úspěšné může být podání rekonvalescentního séra.

V prevenci argentinské hemoragické horečky lze použít živou, atenuovanou vakcínu, která je účinná a bezpečná. Dosud bylo očkováno asi 150 000 lidí. Experimentální modely na opicích prokázaly, že vakcína je účinná také proti onemocnění bolivijskou hemoragickou horečkou (5, 6).

Virus Machupo

Tento původce bolivijské hemoragické horečky je řazen mezi viry Nového světa. Patří do skupiny RNA dvusegmentových lineárních virů, obalených lipidovou membránou.

Rezervoárem nákazy jsou hlodavci. Přenos na člověka byl prokázán inhalací aerosolu obsahujícího kontaminovanou moč, krev, sliny, výkaly anebo přímým kontaktem s poraněnou kůží člověka.

V roce 1994 bylo popsáno šest smrtelných případů onemocnění včetně přenosu z člověka na člověka v rámci jedné rodiny ve městě Magdalena v Bolívii.

Onemocnění začíná po 7–14 dnech inkubace, kdy dochází u infikovaných osob k prudkému nárůstu horečky, bolestem hlavy, svalů, kloubů, malátnosti, necitlivosti kůže, hemoragickým a neurologickým projevům onemocnění. Na kůži se objevují petechie, na obličejí otoky. Dostavuje se krvácení z nosu, dásní, vagíny, šok, třes rukou, jazyka, křeče, následuje kóma.

Specifická terapie není k dispozici. Terapeuticky lze podat rekonvalescentní sérum.

Očkovací látka proti argentinské hemoragické horečce navozuje protektivitu proti viru Machupo a lze ji preventivně aplikovat osobám v riziku (5, 6).

Čeďed' Flaviviridae je zastoupena virem omkské hemoragické horečky (střední Asie), virem horečky Kyasanurského lesa (Indie), žluté zimnice (Afrika, Jižní Amerika) a horečky dengue (Afrika, Asie, Severní a Jižní Amerika, Pacifik) (10).

Omská hemoragická horečka (OHF)

Onemocnění je vyvoláváno RNA lineárním virem, o délce 10 400 nt. Obvykle jsou popisovány dva virové kmeny – kmen Kubrin a kmen Bogoluvovska.

Vektorem nákazy je klíště rodu *Dermacentor*, rezervoárem ondatra, hryzec, obojživelníci a někteří plazi v endemických oblastech (střední Sibiř, Omská a Novosibiřská oblast). Virus byl dokonce úspěšně izolován i z vody, kde žila infekční zvířata. To navozuje domněnku, že se jedná o velmi stabilní virus. Jsou prokázány infekce člověka po požití mléka infikovaných koz a ovcí i přenos

infekce stykem s jejich mrtvými těly. V nebezpečí jsou lovci ondatr, u kterých byly prokázány nákazy od mrtvých zvířat, často byli ale tito lidé také nakaženi klíštětem.

V roce 1998 bylo v Novosibiřské oblasti zachyceno sedm nemocných, pro jednoho z nich skončilo onemocnění smrtí.

Inkubační doba onemocnění se pohybuje mezi dvěma až deseti dny. Nemoc je spojována s dvoufázovou horečkou, bolestmi hlavy, kašlem, dehydrací, zánětem spojivek, papulovezikulární vyrážkou na měkkém patře a typicky zvětšenou slezinou. Úmrtnost dosahuje 3 %.

Diagnostika se provádí sérologickým vyšetřením metodou ELISA a izolací viru.

Neexistuje specifická terapie, léčba je pouze symptomatická.

K ochraně proti klíšťatům je doporučeno používání repelentů.

Podle literatury navozuje vakcína proti klíšťové encefalitidě imunitu proti OHF (5, 6).

Horečka Kyasanurského lesa

Virový původce onemocnění se endemicky vyskytuje v Kyasanurském lese v Indii, kde byl v roce 1957 úspěšně izolován z nemocné opice. V nedávné době byl tento virus zachycen v Saúdské Arábii.

Rezervoárem nákazy jsou malí hlodavci, netopýři a opice. Virus je přenášen klíštětem na kozy, ovce a skot. Dosud nebyl prokázán přenos nákazy na člověka nepasterizovaným mlékem.

Ročně je zachyceno okolo 400–500 případů, mortalita se pohybuje kolem 5 %.

Onemocnění se typicky projevuje po tři- až osmidenním inkubačním období horečkou, bolestí hlavy, svalů, kašlem, dehydrací, hypotenzí, žaludeční nevolností a krvácením, eventuálně se vyvíjí encefalitida. V laboratorních nálezech bývá nízký počet trombocytů.

Základem diagnostiky je sérologické vyšetření protilátek metodou ELISA.

Léčba je pouze symptomatická.

Podle informací CDC není dosud žádná očkovací látka proti tomuto viru dostupná. Důležitá jsou preventivní opatření proti klíšťatům (5, 6, 8).

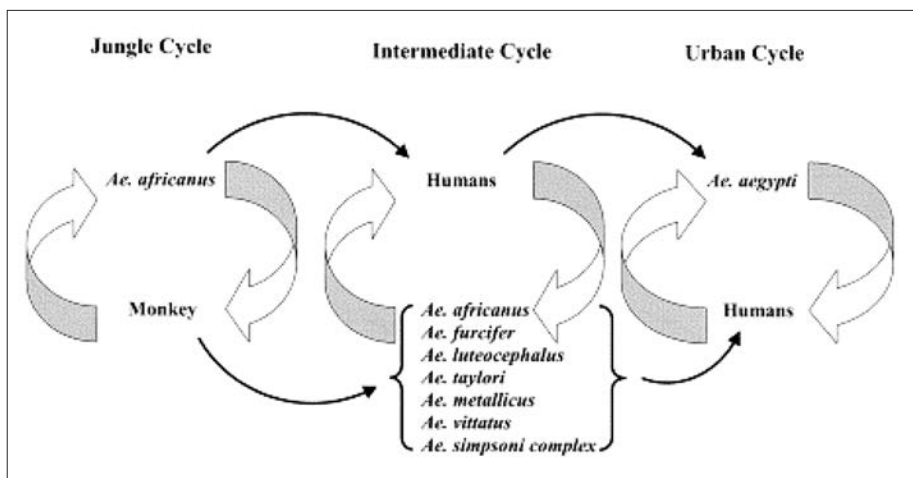
Žlutá zimnice

Onemocnění je vyvoláno lineárním RNA virem o délce 10 862 nt, je známo sedm genotypů viru. Virus se vyskytuje v Africe (odtud pochází) a ve Střední a Jižní Americe, kam byl zavlečen španělskými dobyvateli. První zmínky pocházejí od katolických španělských misionářů, žijících mezi Mayi v první polovině sedmnáctého století. Z fylogenetického hlediska je tento virus starý 3000 let. Poprvé byl úspěšně izolován v roce 1927 z nakaženého muže v Ghaně (prototyp kmene Asabi).

V roce 1960 proběhla velká epidemie žluté zimnice v Etiopii, postiženo bylo 30 000 lidí. V roce 1978 bylo hlášeno 8400 nemocných v Gambii, 1600 nemocí podlehl. V roce 1987 vypukla epidemie žluté zimnice v Nigérii, onemocnělo 1450 osob, 565 jich zemřelo. V roce 2007 proběhly další lokální epidemie na území Bolívie, Brazílie, Kolumbie, Peru, Kamerunu, Malí, Senegalu a Toga.

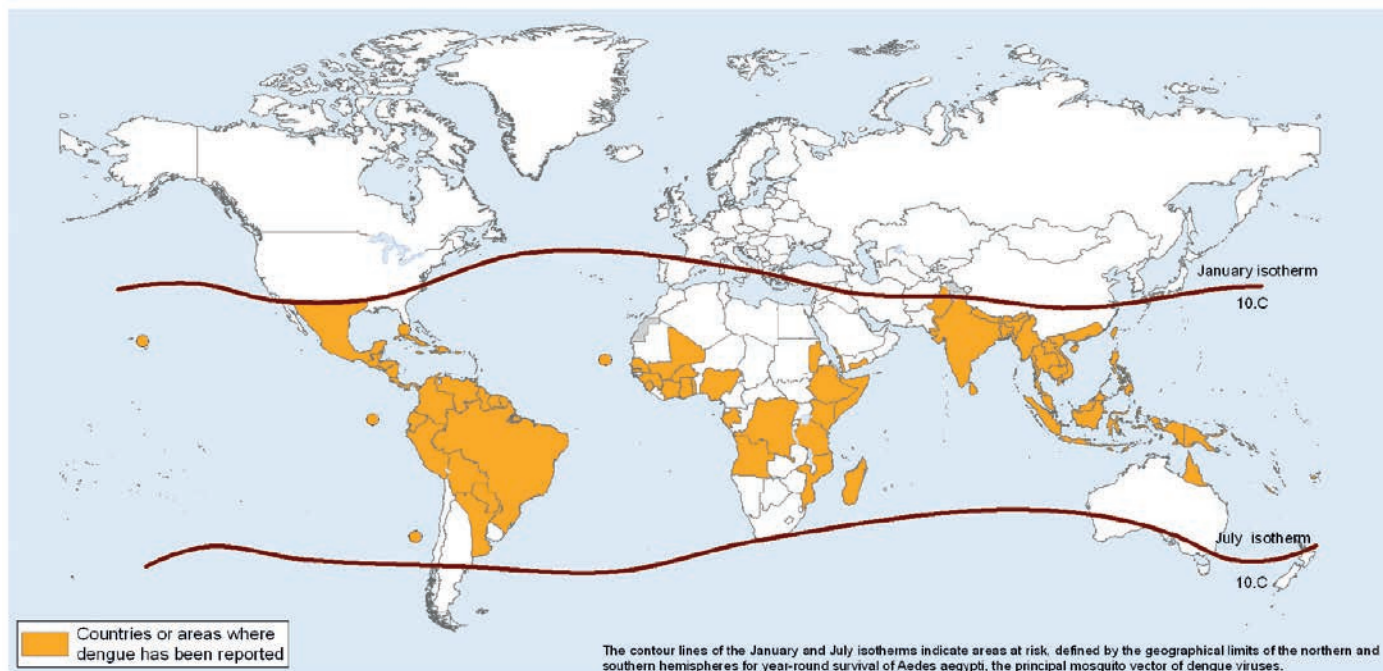
Jsou popsány dva způsoby přenosu viru žluté zimnice: sylvatický (lesní, džunglový) a urbanický (městský) (obr. 4). V prvním případě se člověk nakazí zcela náhodně, například při práci v lese poštipáním komáry infikovanými krví nemocných opic. V druhém případě se infekce přenáší mezi lidskými hostiteli a synantropními komáry, kteří žijí v blízkosti lidských obydlí.

Inkubační doba onemocnění se pohybuje mezi 3–6 dny. Onemocnění probíhá ve dvou stadiích. První začíná náhlou horečkou, únavou, slabostí, bolestí hlavy, silnou bolestí zad v bederní krajině. Na tvářích se objevuje zarudnutí, spojivky jsou překrvené, jazyk je červený, uprostřed povleklý (červené stadium). Druhé



Obr. 4 Sylvatický a urbanický cyklus viru žluté zimnice (www.cdc.gov)

Dengue, countries or areas at risk, 2011



Obr. 5 Oblasti výskytu dengue v roce 2011 (www.who.com)

stadium začíná po několikahodinové úlevě s přechodným poklesem horečky, celkový stav se prudce zhoršuje, progredují hemoragické projevy, selhání ledvin a jater (žluté stadium). Zvracení, bolesti břicha, průjem, poruchy srdečního rytmu patří mezi komplikace onemocnění (8). Nemoc může mít těžký průběh, kdy má pacient zastřené vědomí, je apatický, může dojít k deliriu, křečím a kómatu. Pokud pacient toto období úspěšně překoná, je jeho rekonvalescence rychlá a nemoc nezanechává trvalé následky (8).

V diagnostice se využívá sérologické vyšetření metodou ELISA a RT-PCR.

V prevenci onemocnění žlutou zimnicí máme k dispozici vysoce spolehlivou očkovací látku připravenou z atenuovaného kmene 17D, která je účinná proti všem sedmi známým genotypům tohoto viru. Očkování je kontraindikováno u dětí mladších 6 měsíců, imunokompromitovaných pacientů a lidí alergických na vaječnou bílkovinu (5, 6).

Dengue

Epidemie horečky dengue na Filipínách a v Thajsku v padesátých letech minulého

století přitáhla pozornost k RNA lineárnímu viru o délce 10 200 nt, který má čtyři sérotypy. Zdánlivé překonání infekce jedním sérotypem neznamena celoživotní ochranu proti všem čtyřem sérotypům. Dengue lze prodělat opakovaně, pokud dojde k nákaze jiným sérotypem tohoto viru. Charakter průběhu infekce je předurčen tím, v jakém pořadí k infekci příslušnými sérotypy dochází po sobě.

Dengue se vyskytuje ve všech zemích tropů a subtropů (obr. 5). Zdá se, že k celosvětovému rozšíření viru v těchto oblastech přispěla lodní doprava 18. a 19. století, podobně jako obchodní aktivity v jihovýchodní Asii po druhé světové válce. Udává se, že až 40 % světové populace žije v oblastech s nebezpečím nákazy dengue virem (5, 6, 10).

Hlavním rezervoárem nákazy je člověk a primáti, přenašečem jsou komáři *Aedes aegypti* a *A. albopictus*. Přímý přenos mezi lidmi nebyl potvrzen. Virus se může šířit i prostřednictvím infikovaných krevních produktů a dárcovstvím infikovaných orgánů (8).

Po inkubační době 4–7 dnů se objeví horečky s dalšími příznaky. Onemocnění může mít mírný průběh s horečkou a bolestmi

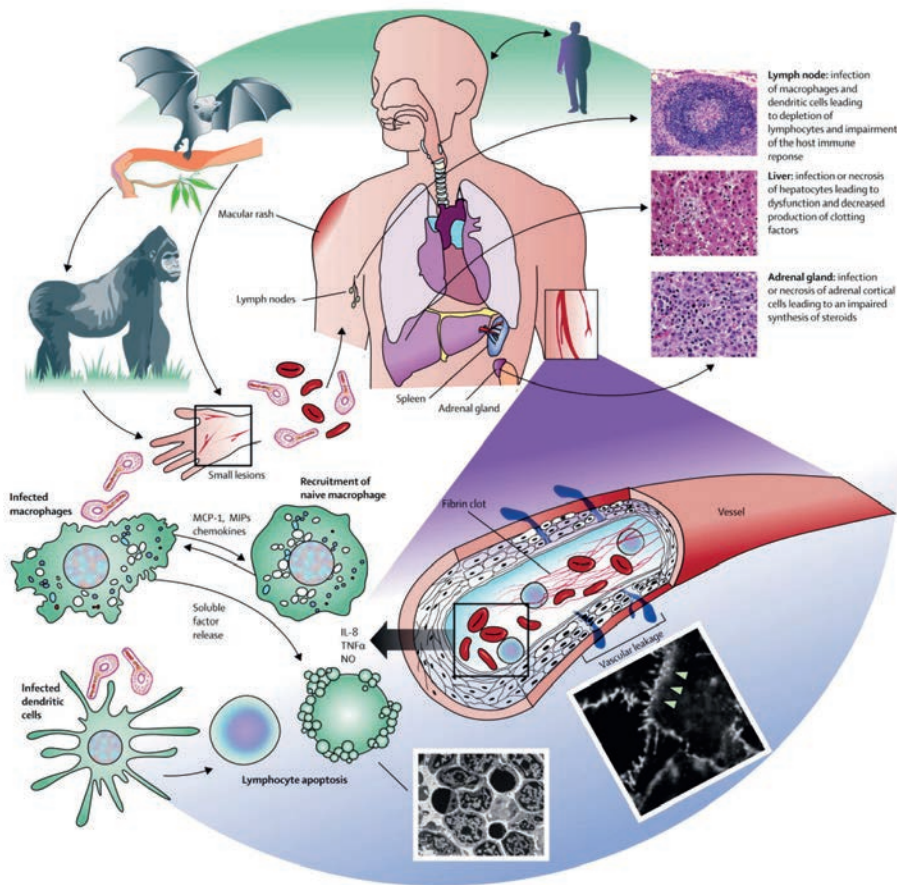
svalů a kloubů, může probíhat dvoufázově, s makulopapulózním exantémem, vzácné nejsou případy onemocnění s hemoragickým průběhem či šokovým syndromem. Základem diagnostiky je sérologické vyšetření metodou ELISA, možné je i vyšetření PCR RNA.

Léčba je symptomatická. Nemocné v závažném stavu je nutno monitorovat na jednotkách intenzivní péče (8).

Prevencí onemocnění horečkou dengue je používání insekticidů, moskytiér, vysoušení kaluží, likvidace stojatých vod a mokřin, které jsou lůhništi komárů.

Přes vývoj vakcíny není spolehlivá očkovací látka zatím k dispozici. Ve stadiu klinických zkoušek je vakcína, která plně nesplnila očekávání. Překvapivě nebyla v testech účinná proti variantě/sérotypu 2, celosvětově se nejčastěji vyskytujícímu typu. Pro sérotyp 1 byla její účinnost na hladině 55 %, u sérotypu 3 na úrovni 75 %, u sérotypu 4 fungovala ve studii stoprocentně.

Čleď Filoviridae zahrnuje viry Ebola a Marburg, primárně typické pro Afriku a západní část Pacifiku (10, 12).



Obr. 6 Patogeneze Ebola viru (6)

Ebola

Patogeneze mnoha VHH je stále velkou neznámou. Současný model patogeneze hemoragické horečky Ebola nám přibližuje obrázek 6. Ebola virus (EV) se šíří z místa infekce (malé poranění) do spádových lymfatických uzlin, jater a sleziny. Přestože EV neinfikuje lymfocyty, jejich rychlý úbytek v důsledku apoptózy je základním znakem onemocnění. Ačkoli nelze vyloučit přímou interakci lymfocytů s virovými proteiny jako jeden z důvodů jejich destrukce, jejich rychlý úbytek je pravděpodobně způsoben kombinací dysfunkce dendritických buněk a uvolňováním solubilních mediátorů z monocytů a makrofágů. Solubilní faktory jsou také příčinou poruch vaskulárního systému, které vedou k únikům tekutin přes endotel. Virus se šíří do celého systému a jeho replikace, celková deregulace imunity, poruchy koagulace a vaskulárního systému vedou nakonec až k hypotenzii, šoku a multiorgánovému selhání, v první řadě jater a ledvin (6).

Ebola virus patří do skupiny RNA virů. Jeho nukleová kyselina je lineární, o délce 19 000 nt. Dosud známe čtyři druhy tohoto vysoce smrtelného viru: Ebola-Zaire (mortalita 90 %), Ebola-Súdán (mortalita 60 %), Ebola-Reston (dosud žádný výskyt u člověka) a Ebola-Cote d'Ivoire (jeden pacient – uzdravil se). Ebola-Reston je kmen, který byl poprvé detekován u makaků dovezených do USA (Reston, Filadelfie) z Filipín v roce 1989. Většina nemocných opic uhynula. Nedošlo k lidské naze. Další nálezy tohoto viru byly potvrzeny v roce 1992 v Itálii a v roce 1996 na Filipínách (8).

Nepředvídatelně probíhají čas od času epidemie hemoragickou horečkou Ebola především v zemích, jako je Kongo, Súdán, Gabon, Jihoafrická republika, Pobřeží slonoviny, Uganda, Filipíny. Obavy z EV jsou tak vysoké, že tři letecké japonské společnosti odmítly přepravovat zásilky opic (12, 13, 14).

K přenosu onemocnění dochází kontaktem s krví, sekrety či tkáněmi nakažených

osob nebo goril a šimpanzů, při poranění jehlou. Rezervoár viru byl velmi dlouho neznámý. Až v roce 2009, v souvislosti s epidemií EV v Kongu, bylo zjištěno, že rezervoárem Ebola je kaloň egyptský, savec příbuzný netopýřům.

Inkubační doba trvá 3–21 dnů, onemocnění začíná horečkou, bolestí hlavy, svalů, břicha, zvracením, vodnatým či krvavým průjmem, vyrážkou, pokračuje rozvojem hemoragických příznaků, dehydratace, šoku a multiorgánového selhání. Pokud pacient přežije, je jeho rekonvalescence velmi zdoluhavá.

Pro léčbu hemoragické horečky Ebola nejsou dostupná žádná antivirotika, podání interferonu nemá terapeutický efekt (8).

V NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA) je vyvíjena vakcína proti Ebole na bázi atenuovaného viru vezikulární stomatitidy, obsahující část sekvence určitého proteinu z genomu Eboly. Jde o rekombinantní vektorovou vakcínu, kde virový vektor stimuluje imunitní systém očkování. Testy s experimentální vakcínou prokázaly stimulační účinky u primátů.

Ve fázi testů je i nazální sprej proti Ebole, který využívá model lidského parainfluenza viru typu 3. U morčat a opic tato experimentální vakcína navodila silnou imunitní odpověď (13, 27, 28).

Hemoragická horečka Marburg

Onemocnění je vyvoláno RNA virem stejné délky, jako je Ebola virus, tj. 19 000 nt. Virus získal jméno podle německého města Marburg, kde došlo k naze laboratorních pracovníků od importovaných afrických zelených opic z Ugandy. První nakažený laboratorní pracovník se o opice staral a manipuloval se vzorky opičích tkání. Celá epidemie se týkala 31 lidí, z toho bylo 25 primárních infekcí a 6 sekundárních. Sedm primárně infikovaných lidí zemřelo. V roce 1967 proběhla další epidemie ve městech Frankfurt a Bělehrad.

Hemoragická horečka Marburg se přenáší krví a tělními sekrety nemocného člověka či zvířete, hlavně opic. Rezervoárem nákazy jsou kaloni. Přenos aerosolem nebyl v přírodě dosud prokázán. Popsány jsou nákazy nozokomiální i laboratorní. Epidemie se nejčastěji objevují, opět bez známých příčin, v Zimbabwe, Jihoafrické republice, Keni, Kongu, Angole a Ugandě.

Velká epidemie byla popsána v letech 2004–2005 v Angole, kdy bylo nakaženo virem hemoragické horečky Marburg 422 osob, 356 nákaze podlehl.

Inkubační doba onemocnění trvá obvykle 3–9 dnů. Poté nastupuje horečka, bolest hlavy, svalů, břicha, zimnice, nevolnost, zvracení, průjem, výsev makulopapulózního exantému, kašel, zánět spojivek, fotofobie, letargie. U přibližně 45 % případů dochází k rozvoji hemoragických příznaků, tj. krvácení z gastrointestinálního traktu, vagíny, dásní, purpury, s následným hemoragickým šokem. Mortalita se pohybuje mezi 25 až 90 %.

V diagnostice onemocnění se používá vyšetření protilátek metodou ELISA, možné je i vyšetření PCR nebo izolace viru.

Terapie onemocnění je pouze symptomatická (8).

Preventivní opatření se soustřeďují na informovanost místního obyvatelstva (Afrika) (14, 24).

USA financují výzkum a vývoj vakcíny proti Marburg viru, který je obdobně jako Ebola virus na předním místě seznamu B-agens (biologických agens) zneužitelných v rámci bioterorismu.

Čeďel' Bunyviridae je původcem krymsko-konžské hemoragické horečky (Afrika, východní Evropa, střední Asie), virus horečky Rift Valley (Afrika, Blízký východ) a onemocnění virem Hantaan (Asie, Afrika, Balkánský poloostrov) (15).

Virus krymsko-konžské horečky

Jde o RNA virus vyznačující se velkou genetickou diverzitou. Známe tři druhy viru původem z Afriky, tři asijské, další byly nalezeny na Balkánu, v Rusku, Turecku a Řecku. Onemocnění virem pocházejícím z Belgického Konga a Ugandy bylo diagnostikováno u vojáků během druhé světové války na Krymu, odkud získal tento virus název. V roce 2001 byl zaznamenán jak sporadický, tak epidemický výskyt případů v Kosovu, Albánii, na Ukrajině, v Řecku, Íránu, Pákistánu a jižní Africe. V roce 2009 byly hlášeny případy z Gruzie, Kazachstánu a Tádžikistánu (15, 29, 30).

Onemocnění je na člověka přeneseno infikovaným klíštěm rodu Hyalomma nebo k nákaze dochází přímým kontaktem s krví a tkáněmi viremických hostitelů. Výskyt nemoci je podmíněn životním cyklem klíštěte (duben, květen). Byly prokázány

i přenosy bez přítomnosti vektoru a z člověka na člověka, včetně nozokomiálních infekcí.

Rezervoárem nákazy jsou koně, kozy, ovce, skot, zajáci, ježci, možná i pštros.

Inkubační doba onemocnění je 3–7 dnů. Onemocnění probíhá ve čtyřech fázích – inkubace, prehemoragie, hemoragie a rekonvalescence. Nemoc vykazuje 10–50% úmrtnost.

V laboratorní diagnostice je dostupné vyšetření protilátek metodou ELISA, možné je i průkaz PCR RNA nebo izolace viru.

Léčba je symptomatická. U některých případů byla zkoušena léčba ribavirinem s poměrně nadějnými výsledky (8).

Vhodnou prevencí onemocnění je používání repelentů.

WHO uvádí, že sice byla zkoušena inaktivovaná vakcína proti tomuto viru (ve východní Evropě), ale přesto není celosvětově dostupná žádná účinná a bezpečná očkovací látka.

Rift Valley Fever (RVF) Virus

Jedná se o RNA virus, jehož nukleová kyselina RNA je organizována ve třech lineárních segmentech. Tento virus získal své jméno po lokalitě, kde byl poprvé zaznamenán – oblastí Great Rift Valley v Keni (roku 1930).

V roce 2000 byla zaznamenána první epidemie RVF mimo africký kontinent v Saúdské Arábii a Jemenu. V této souvislosti se objevily první spekulace o možnosti výskytu hemoragické horečky Rift Valley v Evropě a potřebě přípravy opatření při výskytu tohoto onemocnění (6, 16).

Rezervoárem nákazy jsou ovce, skot, kozy, velbloudí, hlodavci, vektorem je několik rodů komárů, u nichž byl potvrzen i transovariální přenos nákazy. Přenos z člověka na člověka prokázán nebyl. Lze se infikovat přímým kontaktem s nemocným zvířetem, kontaktem s jeho krví, eventuálně tkáňovými tekutinami.

Onemocnění má většinou průběh asymptomatický nebo mírný. Období inkubace trvá 2–5 dnů a po něm následuje zvýšená teplota, doprovázená únavou, bolestmi hlavy a svalů, zvracením. Po týdnu nastává spontánní uzdravení. Asi 5 % pacientů trpí očnými problémy včetně dočasné slepoty, meningoencefalitidou, halucinacemi nebo hemoragickou formou onemocnění. V takových případech bývá mortalita až 50 %.

RT-PCR a izolace viru jsou nejčastěji používanými diagnostickými laboratorními metodami.

Léčba je pouze symptomatická. U závažných průběhů nemoci je nutné podání transfuzí krve, v případě potřeby zahájení umělé plicní ventilace.

Inaktivovaná vakcína, která byla testována na veterinářích a laboratorním personálu, zatím není komerčně dostupná.

Hantaviry

Jedná o dvě velké skupiny virů – tzv. viry Starého světa, zahrnující rody Hantaan, Dobrava, Soul, Puumala, Tobetsu, Bat, Topografov, Thailand, Tula, které jsou původci hemoragických horeček s renálním syndromem. Druhou velkou skupinou jsou tzv. viry Nového světa – Prospect Hill, Isla Vista, Leaky, Blue River, Black Creek Canal, zpravidla způsobující hantavirový plicní syndrom. Některé viry, jako Tula, jsou takřka nepatogenní, jiné vykazují mortalitu: Dobrava mezi 5–35 %, Soul 1 %.

Každý virus má svého specifického přenašeče – hlodavce, typického pro danou zeměpisnou oblast. To je také zřejmě důvodem rozdělení na viry Starého a Nového světa. Přenos na člověka se děje náhodně kontaktem s hlodavcem, jeho močí, výkaly, slinami – inhalací aerosolu, pokousáním. Typický je přenos v důsledku vdechnutí aerosolu s rozprášenými vyschlými výměty infikující zemědělské pracovníky. V Argentině byl prokázán přenos z člověka na člověka.

Opakované případy onemocnění hantaviry byly zaznamenány v letech 1993–2007 v Brazílii, v roce 2002 v Srbsku, Černé Hoře a Chorvatsku (17, 18).

Onemocnění má obvykle pět fází – horečnatou, hypotenzní, oligurickou s následnou polyurickou fází a fází rekonvalescence. Mezi typické symptomy renálních horeček patří horečka, bolest hlavy a svalů, zimnice, kašel, zvracení, modročervené vidění, ledvinová nedostatečnost, mírná hemoragie z nosu, vagíny, močových cest a gastrointestinálního traktu. Plicní syndrom se projevuje horečkou, bolestí svalů, hlavy, kašlem, zvracením, dýchacími problémy s možností rozvoje edému plic, pravostranného srdečního selhání, eventuálně šoku. Plicní syndrom se vyznačuje 40–60% mortalitou.

Diagnostika onemocnění je možná sérologickým vyšetřením metodou ELISA, imunofluorescencí, izolací viru a RT-PCR.

Léčba je symptomatická, v závažných případech je nutná dialýza. Na počátku onemocnění lze nasadit ribavirin, který zkracuje dobu onemocnění a snižuje úmrtnost.

Souhrn

Předpověďet epidemii virové hemoragické horečky je takřka nemožné. Typicky se hemoragické horečky vyskytují sporadicky anebo propukají formou lokálních epidemií. Jen během druhé poloviny roku 2012 byly zachyceny tři epidemie v Africe: 8. 11. 2012 bylo nahlášeno 17 onemocnění virem hemoragické horečky Marburg v Ugandě, 9 nemocných infekcí podleho. 27. 10. 2012 oznámilo Kongo výskyt horečky Ebola u 35 lidí, z toho 24 případů skončilo fatálně. 28. 7. 2012 hlásila Uganda epidemii Eboly – 24 nemocných, z toho 17 úmrtí (5, 19). Mezi lety 2000–2010 proběhlo množství epidemií virovými hemoragickými horečkami v Africe. Například epidemie Eboly 2000–2001 v Ugandě (425 infikovaných/224 zemřelo), 2002 v Gabonu a Kongu (423/169), 2003 v Kongu (143/128), 2004 v Súdáně (20/5), epidemie Marburgu v roce 2005 v Angole (12/9), Ebola v Kongu v roce 2007 (249/183) nebo v Ugandě v roce 2007 (149/37).

Léčba virových hemoragických horeček je symptomatická. Důležité je zajistit dostatečnou hydrataci, objem krve, dodávat ionty, zavést protišoková opatření, pokud je na místě, zajistit umělou plicní ventilaci. V některých případech je účinné virostatikum ribavirin, analog guanosinu. V České republice je ribavirin používán v kombinované léčbě spolu s interferonem v léčbě chronické virové hepatitidy C (8) (21, 22). Vzhledem k tomu, že ribavirin způsobuje hemolýzu, je jeho použití v léčbě virových hemoragických horeček limitované.

Diagnostika onemocnění virovými hemoragickými horečkami je v neendemických zemích obtížná. V první řadě je nutné na možnost onemocnění VHH myslet, to znamená kvalitní odběr cestovatelské a epidemiologické anamnézy u nemocných horečkou po návratu z tropů či u horečky nejasného původu. Klinický průběh onemocnění osob z neendemických oblastí může být atypický. Včasná a správná diagnostika by měla být podpořena kvalitními

laboratorními testy, dnes hlavně na bázi molekulárně genetických metod (PCR, sekvenační techniky).

Vzhledem k vysoké infekčnosti a patogenitě virů hemoragických horeček je práce s těmito viry v laboratoři velmi obtížná. To znesnadňuje vývoj nových terapeutických přístupů, léků, vakcín. Veškerá práce s těmito živými viry musí probíhat na nejvyšší bezpečnostní úrovni BSL-4 (biosafety level 4) nebo BSL-3. Pracovníci těchto laboratoří jsou speciálně školeni včetně psychologické přípravy, laboratoř musí mít zvláštní vybavení (uzavřená laboratoře, podtlak, 24hodinový monitoring pohybu, ochranné pomůcky typu skafandrů s vlastním přístupem kyslíku atd.). Existuje jen limitovaný počet pracovišť na světě, která disponují jak takto zabezpečenými laboratořemi, tak vyškoleným personálem.

V důsledku neexistence specifické ochrany je základem prevence onemocnění VHH zabránění kontaktu s infikovanými zdroji nákazy. Je bezpodmínečně nutné znát a sledovat endemická místa výskytu těchto onemocnění a vyhýbat se jim. Důležitou roli sehrává ochrana proti komárům a klíšťatům (insekticidy, repelenty, moskytiéry, sítě na okna...), společně s kontrolou populace hlodavců.

Při ošetřování nemocných s podezřením na onemocnění virovou hemoragickou horečkou je samozřejmostí proškolení zdravotnického personálu, bezpečnostní opatření pro manipulaci s infekčním materiálem, odběry materiálu k laboratorním vyšetřením, opatření k izolaci pacientů. Požadavky se týkají nejen jednorázových jehel a stříkaček, ale dnes už i jednorázově používaných teploměru. Provoz nemocničních oddělení vyčleněných pro pacienty s VHH musí být řízen speciálními předpisy. Vybavenost je také odlišná od běžného infekčního oddělení (namátkou – negativní podtlak, chemické toalety, dezinfekce všech tělních tekutin a výmětů, veškerý použitý materiál je nutno buď autoklávovat, či okamžitě spalovat, materiál k laboratornímu vyšetření přepravovat ve zdvojených obalech, personál se při kontaktu s pacienty chrání respirátory, ochrannými štíty přes oči, zdvojenými rukavicemi, pokoje jsou jednolůžkové, s jediným vstupem přes chodbu, cirkulující vzduch je měněn přes HePa filtry, k dispozici musí být dezinfekční mycí prostředky typu 0,5% chlornanu sodného, 2% glutaraldehydu a mýdla...) (26, 28, 31).

Z hlediska budoucnosti lze tedy shrnout, že Evropa už má zkušenost s importovanými VHH, ne pominutelnou otázkou je připravenost na zneužití VHH jako bioteroristického agens (25, 32). V neposlední řadě je to otázka přirozeného výskytu VHH i kolem nás. O tom, že to není naprostá utopie, svědčí úvodní odstavce tohoto textu, které si všímají globálních přírodních změn evropského kontinentu.

K neaktuálnějším patří informace o přirozeném výskytu filoviru na území Evropy. Jedná se o záchyt Ebola-like filoviru, nazvaného podle místa nálezu – Llovíu virus. Jeho sekvence je ze 73,3 % shodná se sekvencí Ebola-Zaire a byl izolován z uhynulých netopýrů v jeskyni Cueva del Llovíu v jižním Španělsku (23).

Práce byla podpořena Dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011.

Literatura

1. Sebesta O, et al. An invasive mosquito species *Aedes albopictus* found in the Moravia. Eurosurveillance, ECDC. 2012. no.17. Available from: www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleId=20301
2. Hoogstraal H. The epidemiology of tick bone CCHF in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 1979;15:307–417.
3. WHO. Cairo. Viral hemorrhagic fever. 2011. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/index.html>
4. Peters CJ, et al. Patients infected with high-hazard viruses: scientific basis for infection controls. *Arch. Virol.* 1996;Suppl.11:141–68.
5. Marty AM, et al. Viral hemorrhagic fevers. *Clin Lab Med.* 2006;26:345–86.
6. Peters CJ. Overview of viral hemorrhagic fevers. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p. 756–61.
7. McCormik JB. Lassa fever. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2002;262:75–109.
8. Beneš J. *Infekční lékařství.* Praha: Galen; 2009.
9. Monath TP. Lassa virus isolation from *Mastomys natalensis* rodents during an epidemic in Sierra Leone. *Science.* 1974;185:263–5.
10. Guerrant RL. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p. 756–61.
11. Mupapa K. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusion from convalescent patients. *J Infect Dis.* 1999;1:18–23.
12. Khan AS. A new twist for Ebola: Reston-infected pigs in the Philippines. *Public Health Matters.* 2009. Available from: <http://www.cdc.gov/nczved/blog/2009/01/05/ebola-reston.html>

13. Jones SM, et al. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med.* 2005;11(7):786–90.
14. Leffel EK, et al. Marburg and Ebola viruses as aerosol threats. *Biosec Bioterr. Biodefense Strat Pract Sci.* 2004;2(3):1–6.
15. Ozkurt Z, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect.* 2006;52:207–15.
16. Lacy MD, et al. Viral hemorrhagic fever. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1996;12:21–53.
17. Vapalahti O, et al. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:653–61.
18. Pejcoch M. Hantaviry a nákazy jimi vyvolané. *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2003;1(9):4–11.
19. Khan AS. Filoviral haemorrhagic fevers. *Br Med Bull.* 1998;54(3):675–92.
20. Lub M, et al. Clinical-virusological characteristics of disease in monkeys in infected with the Marburg virus by an airborne route. *Vopr Virusol.* 1995;40(3):119–21.
21. Haas WH, et al. Imported Lassa and management of contact persons. *Clin Infect Dis.* 2003;36(10):1254–8.
22. Demby AH, et al. Early diagnosis of Lassa fever by reverse transcription PCR. *J Clin Microbiol.* 1994;32(12):2898–903.
23. Splino M, et al. Objev Ebola-viru. *Vakcinologie.* 2012;2:80–1.
24. Bausch DG, et al. Risk factor for Marburg HF, Congo. *Emerg Infect Dis.* 2003;9: 1531–7.
25. Osterholm MT, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. Medical and public health management. *J Am Med Ass.* 2002;287:2391–405.
26. CDC. Managment of patiens with suspected viral hemorrhagic fever. *Morb Mort Wk Rep.* 1988;37(S-3).16. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00037085.htm>
27. Geisbert TW, et al. Evaluation in nonhuman primates of vaccines against Ebola virus. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:503–7.
28. WHO. Ebola Reston found in domestic pigs in the Philippines. Frequently asked questions about Ebola Reston virus and human health. 2009. Available from: http://www.wpro.who.int/health_topics/ebola_reston/EbolaReston_FAQ.htm
29. WHO. Crimean-Congo hemorrhagic fever. New Delhi: World Health Organization, SEARO; 2011. Available from: http://www.who.int/linkfiles/Communicable_Diseases_Surveillance_and_response_CCHF_Fact_Sheet_SEARO.pdf
30. Swanepol R, et al. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis.* 1996;2:321–5.
31. CDC. Management of patients with suspected VHF. *Morb Mort Wk Rep.* 1988;37:1–16.
32. Borio L, et al. Medical and public health management. *JAMA.* 2002;287:2391–405.

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

Horečka dengue – epidemiologie, diagnostika a nová klasifikace WHO

Dengue fever – epidemiology, diagnostics and new WHO classification

MUDr. Milan Trojánek^{1,2}, Jan Maixner³, Mgr. Naděžda Sojková³,
MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.^{1,2},
MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.^{1,2,4,5}

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

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

³Oddělení virologie, Zdravotní ústav v Ústí nad Labem

⁴Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

⁵Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Souhrn:

Horečka dengue představuje celosvětově nejrozšířenější arbovirózu. Původcem onemocnění jsou čtyři blízce příbuzné sérotypy viru dengue 1–4, který náleží mezi flaviviry. V endemických oblastech žije kolem 2,5 miliardy obyvatel a ročně se virem nakazí 50 až 100 milionů osob. Do těchto oblastí ročně vycestuje asi 80 milionů turistů z vyspělých zemí, proto horečka dengue představuje jedno z nejčastěji importovaných febrilních onemocnění. Infekce virem může proběhnout asymptomaticky, jako klasická horečka dengue či jako závažné onemocnění doprovázené krvácivými projevy a rozvojem šokového stavu. Předkládaná kazuistika popisuje průběh horečky dengue u pacientky, která se nakazila v Thajsku. Na tomto případě popisujeme využití nových metod přímé diagnostiky, zhodnocení klinického stavu a přítomnosti rizikových příznaků podle nových kritérií WHO (2009).

Klíčová slova: dengue, horečka, NS1 antigen, RT-PCR, vakcinace

Summary:

Dengue fever represents one of the most widely spread arthropod-borne diseases worldwide. The causative agents are four closely related serotypes of dengue virus, which belong to the family Flaviviridae. Dengue fever affects approximately 50 to 100 million of people annually. In the endemic areas there is an estimated 2.5 billion people at risk of infection. Approximately 80 million of travellers from developed countries arrive to these areas each year, thus dengue fever ranges among the most frequently imported febrile illnesses. The clinical course can be asymptomatic or presents as classic dengue fever or as severe disease leading to septic shock with haemorrhagic manifestations. This case report describes dengue fever imported from Thailand. We describe the use of modern direct diagnostic methods, assessment of clinical course and presence of warning signs in accordance with new WHO guidelines (2009).

Key words: dengue, fever, NS1 antigen, RT-PCR, vaccination

Vakcinologie 2013;7:186–191.

Úvod

Původcem horečky dengue jsou čtyři sérotypy RNA viru dengue 1–4, které jsou řazeny do rodu *Flavivirus* z čeledi Flaviviridae. Do stejné čeledi patří i virus žluté zimnice, západonilské horečky, japonské a klíšťové encefalidity. Horečka dengue je celosvětově nejrozšířenější arbovirózou, vyskytuje se ve více než 100 zemích tropů

a subtropů a ročně nákazou onemocní kolem 50 až 100 milionů osob. Z tohoto počtu přibližně u 500 tisíc postižených dojde k rozvoji závažné dengue (hemoragické nebo šokové formy) a každým rokem kolem 22 tisíc nakažených, především dětí, umírá (1). Mezi nejvíce postižené oblasti patří jihovýchodní Asie, indický subkontinent a Latinská Amerika. Zdrojem infekce jsou

téměř výhradně osoby ve stadiu viremie, přenašečem jsou komáři rodu *Aedes*, zejména *A. aegypti* a *A. albopictus* (2).

Inkubační doba onemocnění bývá 4 až 7 dní. Nákaza virem může proběhnout asymptomaticky, pod obrazem klasické horečky dengue nebo jako závažná dengue s rozvojem šokového stavu. Nekomplikovaná horečka dengue

je onemocnění postihující především adolescenty a dospělé. Nemocní mají horečku, která trvá 2 až 7 dní a která má často bifázický průběh. Postižení si stěžují na celkovou únavu až schvácenost, silné bolesti hlavy frontálně či retrobulbárně, bolesti svalů a velkých kloubů. V prvním či druhém dnu od vzestupu tělesné teploty dochází k rozvoji difuzního erytému na kůži obličeje, na hrudi či končetinách. V době poklesu teplot se vysévá drobný makulopapulózní exantém (obr. 1). Pacienti často udávají svědění dlaní rukou či plosek nohou. Během rekonvalescence patří mezi obvyklé stesky nemocných únava až pocit vyčerpanosti i po minimální fyzické námaze a příznaky depresivního syndromu. V laboratorních nálezech bývá v akutní fázi infekce leukocytopenie a trombocytopenie, typická je i elevace jaterních aminotransferáz (3).

Prognóza onemocnění je příznivá, k úmrtí dochází velmi zřídka. Závažně probíhající dengue je nové označení

pro původní, tzv. hemoragickou horečku dengue. Podle nové klasifikace musí být přítomny závažné krvácivé projevy, pokles efektivního intravaskulárního objemu vedoucí k hypovolemickému šoku nebo závažné orgánové komplikace. Postiženy bývají nejčastěji děti do 15 let věku (4).

Popis případu

Pětatřicetiletá pacientka, dlouhodobě sledovaná pro hypotyreózu, byla odeslána s horečkou na Infekční kliniku Nemocnice Na Bulovce po předchozím vyšetření v interní ambulanci k vyloučení importované nákazy po návratu z Thajska. Během dvoutýdenního turistického pobytu byla ubytována v hotelu vyššího standardu, kde se i stravovala, vodu pila pouze balenou. Antimalarika neužívala, neboť po celou dobu pobývala pouze v přímořských oblastech Thajska, kde se malárie nevyskytuje. Před odjezdem byla očkována proti virovým hepatitidám A a B, v minulosti též proti klíšťové meningoencefalitidě. Po celou

dobu pobytu neměla žádné zdravotní obtíže, ale byla četně poštípana komáry.

Od druhého dne po návratu začala pociťovat zvýšenou únavu, postupně se přidala horečka, zimnice, intenzivní bolesti hlavy, kloubů a svalů. Přestože užívala paracetamol a ibuprofen, potíže přetrvávaly. Následující den byla na pravidelné endokrinologické kontrole, kde jí byl pro horečku předepsán azithromycin. Avšak od třetího dne onemocnění se k výše uvedeným příznakům přidal difuzní erytém a intenzivní svědění kůže trupu. Další den začala pacientka opakovaně zvracet (asi 10krát za den) a nebyla schopna perorálně přijímat tekutiny. Proto vyhledala lékařské ošetření v interní ambulanci, kde byla v provedených odběrech zachycena leukocytopenie a trombocytopenie. Vzhledem k nedávnému pobytu v tropech byla nemocná odeslána na naši kliniku.

Při přijetí byla pacientka subfebrilní (teplota 37,3 °C), normotenzní (TK 130/80 mmHg), hraničně hydratovaná, kůže

	Ambulantní vyšetření		Hospitalizace		1. ambulantní kontrola	2. ambulantní kontrola
Počet dní od začátku příznaků	4	5	7	9	16	23
Erytrocyty ($\times 10^{12}/l$)	4,99	5,11	4,53	4,4	4,59	4,42
Hematokrit	0,440	0,440	0,399	0,387	0,412	0,394
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	1,64	3,0	4,1	4,4	4,3	4,5
neutrofilní segmenty (%)	57	19	16	21	36	45
lymfocyty (%)	34	56	60	53	48	43
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	85	44	70	162	394	233
INR	ND	0,98	ND	0,85	ND	ND
APTT-R	ND	1,54	ND	1,02	ND	ND
CRP (mg/l)	10,8	9,9	3,4	2,0	1,0	1,7
AST ($\mu kat/l$)	2,95	ND	10,11	3,72	0,77	0,59
ALT ($\mu kat/l$)	1,76	ND	7,38	4,8	1,95	0,91
ALP ($\mu kat/l$)	1,22	ND	1,37	1,46	1,25	1,25
GGT ($\mu kat/l$)	0,1	ND	2,33	2,08	1,31	0,87
Myoglobin ($\mu g/l$)	ND	ND	38	ND	ND	ND
CK ($\mu kat/l$)	ND	ND	3,98	ND	ND	ND
CK-MB ($\mu kat/l$)	ND	ND	0,97	ND	ND	ND
LDH ($\mu kat/l$)	ND	ND	ND	11,2	7,1	5,3

Tab. 1 Laboratorní nálezy u pacientky uvedené v kazuistice



Obr. 1 Detail exantému u pacientky s akutní horečkou dengue (patrný fenomén tzv. penízkovatění)

trupu a končetin byla difuzně erytematózní, břicho měkké, avšak při hlubší palpaci udávala difuzní bolestivost, játra ani slezina hmatné nebyly. Ve vstupních laboratorních odběrech byl zachycen další pokles počtu trombocytů, leukocytopenie, známky mírné hemokoncentrace a prodloužení koagulačních časů, proto byla přijata na lůžko Infekční kliniky k hospitalizaci.

Pro známky dehydratace, opakované zvracení a nauzeu byla zahájena intenzivní parenterální rehydratační léčba roztoky krystaloidů. Byla nasazena krátkodobá léčba antihistaminiky (bisulepin) pro intenzivně svědící kožní projevy. Od druhého dne pociťovala již zlepšení klinického stavu, byla afebrilní, avšak pro přetrvávající trombocytopenii a přítomnost varovných klinických příznaků (zvracení a bolesti břicha) byla pacientka nadále sledována za hospitalizace. Podrobné výsledky

hematologických a biochemických vyšetření uvádí tabulka 1.

V následujících dnech se pacientka již cítila dobře, na bolesti si nestěžovala, nauzeu i zvracení ustoupily. V kontrolních odběrech ze třetího dne hospitalizace byl prokázán výrazný vzestup sérové aktivity jaterních aminotransferáz a LDH. Jelikož pátý den hospitalizace byly parametry krevního obrazu a koagulace zcela v normě, byla pacientka propuštěna a předána do ambulantní péče.

Nákaza virem dengue byla potvrzena detekcí NS1 antigenu metodou ELISA a průkazem virové RNA pomocí RT-PCR. Srovnání obou metod uvádí tabulka 2.

Během rekonvalescence si pacientka stěžovala na intoleranci zátěže, rychlou unavitelnost až pocit fyzické vyčerpanosti. Negovala však depresivní stavy. Při ambulantní kontrole přetrvávala elevace

jaterních a svalových aminotransferáz, avšak byla patrná tendence k poklesu hodnot. Po druhé ambulantní kontrole byla pacientka předána do péče ošetřujícího praktického lékaře.

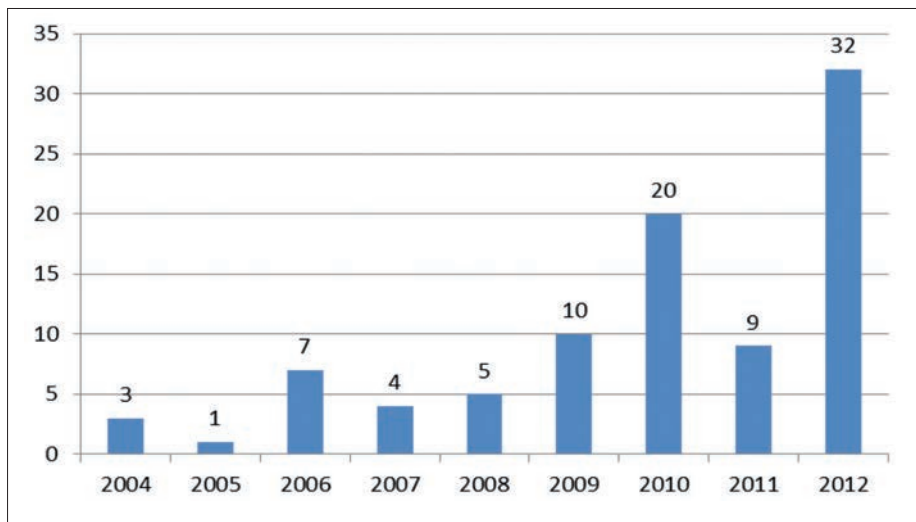
Diskuse

Horečka dengue se vyskytuje ve většině zemí tropů a subtropů (5). Nejvyšší incidence nákazy je hlášena ze zemí jihovýchodní a jižní Asie, Střední a Jižní Ameriky, Karibiku a Oceánie. Onemocnění se vyskytuje i v Africe, avšak počty prokázáných případů jsou relativně nízké (2). Mnohé z postižených regionů patří mezi oblíbené turistické oblasti, proto horečka dengue představuje jednu z nejčastějších tropických infekcí u cestovatelů po návratu z endemických regionů (6). Počet importovaných případů do vyspělých evropských zemí neustále narůstá a obdobný trend je pozorován i v České republice (graf 1). Riziko pro rozšíření dengue do dalších oblastí představuje i výskyt komárů rodu *Aedes* v turistických oblastech jižní Evropy. Autochtonní přenos nákazy byl již dokumentován v Chorvatsku a ve Francii. Na přelomu let 2012–13 proběhla rozsáhlá epidemie horečky dengue i na Madeiře (7, 8).

V prospektivní holandské studii bylo zjištěno, že po měsíčním pobytu v endemických oblastech Asie došlo k sérokonverzi ve třídě IgM u 2,9 % cestovatelů (9). V obdobné izraelské studii, ve které však průměrná doba pobytu činila asi šest měsíců, byla sérokonverze popsána u 6,7 % turistů (10). Ze studií vyplývá, že incidence horečky dengue u cestovatelů je srovnatelná s incidencí malárie, pokud cestovatelé neuvžívají antimalarickou chemoprophylaxi, avšak podstatně vyšší než v případě jiných preventabilních infekcí, jakými jsou např. břišní tyfus,

	Hospitalizace			1. ambulantní kontrola	2. ambulantní kontrola
Počet dní od začátku příznaků	5	7	9	16	23
IgM	++ (4,25) ¹	++ (4,82) ¹	++ (4,36) ¹	+ (3,38) ¹	+ (2,18) ¹
IgG	++ (6,91) ¹	++ (6,72) ¹	++ (6,76) ¹	++ (6,52) ¹	++ (4,67) ¹
NS1 antigen	++	++	+	–	–
RT-PCR	+	–	–	ND	ND

Tab. 2 Srovnání výsledků diagnostických metod u pacientky s akutní horečkou dengue uvedené v kazuistice ¹index pozitivity, ++ silně pozitivní, + pozitivní, – negativní



Graf 1 Celkové počty případů horečky dengue diagnostikované na Infekční klinice NNB od ledna 2004 do prosince 2012

hepatitida A či japonská encefalitida. Dengue je druhou nejčastější příčinou hospitalizace po návratu z tropických oblastí a nejčastěji importovanou horečnatou nákazou z jihovýchodní Asie (11).

Předkládaná kazuistika dokumentuje typický průběh nekomplikované horečky dengue u dospělého cestovatele. Důvodem k přijetí na lůžko byl v tomto případě zejména výskyt tzv. varovných příznaků v době poklesu teploty, kdy nejčastěji dochází k rozvoji komplikací.

V laboratorních nálezech bývá zachycena nízká hodnota CRP, leukocytopenie s relativní lymfocytózou, která je následně doprovázena poklesem počtu trombocytů. Ve fázi rekonvalescence dochází ke zvýšení sérové aktivity jaterních a svalových aminotransferáz, která může přetrvávat i po dobu několika týdnů (12). U naší pacientky však byly v prvním odběru zachyceny i laboratorní známky hemokoncentrace, proto byly parametry krevního obrazu opakovaně kontrolovány, zároveň byl zajištěn zvýšený dohled nad pacientkou a pravidelná monitorace krevního tlaku.

Za nejrizikovější fázi infekce, kdy dochází u některých nakažených k hypotenzi a rozvoji šokového stavu doprovázeného krvácivými příznaky, je považováno období ústupu horeček. U hospitalizovaných či rizikových pacientů, u kterých jsou přítomny tzv. varovné znaky nebo je průběh onemocnění těžší, musí být pravidelně sledován klinický stav nemocného a kontrolovány parametry krevního obrazu, zejména počet krevních destiček a hodnoty hematokritu. Náhlý rozvoj trombocytopenie nebo vzestup

hematokritu o více než 20 % je známkou rozvoje závažné dengue a je nezbytné včas zahájit účinná protišoková léčebná opatření, především stabilizovat krevní oběh časným a dostatečným parenterálním hrazením tekutin (13). Nebylo dosud prokázáno, zda podávání kortikosteroidů, intravenózních imunoglobulinů či rekombinantního aktivovaného faktoru VII vede ke zlepšení prognózy těžké dengue (14).

Podle původní WHO klasifikace onemocnění z roku 1976 a 1997 byla infekce virem dengue dělena podle tíže příznaků na horečku dengue, hemoragickou horečku dengue a šokový stav dengue. Avšak nová WHO klasifikace (2009) již uvádí pouze horečku dengue s varovnými příznaky či bez nich a závažnou dengue. Přesná diagnostická kritéria a srovnání obou klasifikací uvádí tabulka 3 (4).

V patogenezi těžké dengue se mimo faktory virulence viru pravděpodobně významně uplatňují imunitní mechanismy, neboť, jak bylo výše uvedeno, ke komplikacím dochází až v době poklesu horečky. Za nejvýznamnější rizikový faktor je považována předchozí nákaza jiným sérotypem viru. Těžká forma dengue je při sekundární naze asi 15- až 80krát častější než v případě primoinfekce. Protilátky proti určitému sérotypu poskytují asi celoživotní ochranu před nákazou stejným sérotypem (homotypní imunita), ale pouze asi 3- až 6měsíční ochranu před nákazou ostatními sérotypy (heterotypní imunita) (15). Později již protilátky nemají schopnost neutralizace viru, avšak díky vazbě na Fc- γ receptor usnadní jeho vstup do buněk

monocyto-makrofágového systému, a tím dochází ke zvýšení replikace viru, což následně vede k vyšší viremii. Tento mechanismus je označován jako tzv. podpora replikace viru závislá na protilátkách („extrinsic antibody-dependent enhancement“). Avšak navázání komplexů virus–protilátka na Fc- γ receptory vede také k inhibici některých mechanismů vrozené imunity a zvýšené produkci některých cytokinů (16). Reakcí organismu na vysokou viremii je aktivace mechanismů buněčné imunity, zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů, což vede ke zvýšení vaskulární permeability, extravazaci tekutin a rozvoji hypovolemického šoku. Během nákazy virem dengue primárně nedochází k poškození endotelu cév (3).

Nákazu lze prokázat kultivací viru, detekcí protilátek třídy IgM záchytovou metodou ELISA a IgG protilátek nepřímým ELISA testem, komplement-fixační reakcí, virus-neutralizačním či hemaglutinačně-inhibičním testem. Mezi další využívané testy patří molekulárně-biologické metody detekující virovou RNA (RT-PCR, hybridizace) či detekce NS1 antigenu (ELISA, imunofluorescence). Velká většina těchto metod však není vhodná pro diagnostické laboratoře poskytující rutinní vyšetření. V současnosti jsou nejčastěji využívány sérologické metody (ELISA), detekce NS1 antigenu a RT-PCR. Mezi nevýhody sérologie patří negativita v časně fázi infekce, častá nespecifická přítomnost IgM protilátek a zkřížená reaktivita IgG protilátek po prodělání jiné flavivirové nákazy nebo po očkování proti klíšťové meningoencefalitidě, žluté zimnici či japonské encefalitidě. Z těchto důvodů jsou preferovány metody přímého průkazu viru (17).

V předkládané kazuistice byla nákaza virem prokázána detekcí NS1 antigenu (ELISA) a virové RNA v séru (RT-PCR). Z tabulky 2 však vyplývá, že v porovnání s RT-PCR přetrvávala u naší pacientky hladina NS1 antigenemie delší dobu. Toto pozorování je ve shodě s dříve publikovanými údaji (18). Při kvalitativním hodnocení pozitivitu protilátek tříd IgM i IgG nebyl zachycen rozdíl, neboť doba mezi jednotlivými odběry byla relativně krátká. V případě pozitivitu IgG protilátek však není zcela zřejmé, zda titer protilátek nebyl zvýšen již při prvním vyšetření vzhledem k předchozí vakcinaci proti klíšťové meningoencefalitidě.

Původní klasifikace symptomatické horečky dengue (WHO, 1976 a 1997)	
Horečka dengue	Horečka + alespoň 2 z následujících:
	bolest hlavy
	retrobulbární bolest
	bolesti kloubů
	bolesti svalů
	vyrážka
	krvácivé příznaky
	leukocytopenie
a zároveň: sérologický průkaz nákazy a/nebo výskyt potvrzených případů horečky dengue ve stejné lokalitě a stejném čase	
Hemoragická horečka dengue	Všechny 4 následující podmínky:
	horečka
	krvácivé příznaky
	trombocytopenie (pod $100 \times 10^9/l$)
pokles intravaskulárního objemu	
Současná klasifikace symptomatické horečky dengue (WHO, 2009)	
Dengue bez varovných znaků	Pobyt v oblastech endemického výskytu
	Horečka a alespoň 2 z následujících příznaků:
	nauzea/zvracení
	bolesti hlavy/kloubů/svalů
	vyrážka
	leukocytopenie
	kterýkoli z varovných příznaků
a zároveň: sérologický průkaz nákazy a/nebo výskyt potvrzených případů horečky dengue ve stejné lokalitě a stejném čase	
Dengue s varovnými znaky	Varovné příznaky:
	bolesti břicha
	retence tekutin/otoky
	letargie či motorický neklid
	hepatomegalie (více než 2 cm)
vzestup hematokritu a rychlý pokles počtu trombocytů	
Závažná dengue	Kterékoli z následujících 3 kritérií:
	extravaskulární únik plazmy vedoucí k šoku (DSS) nebo akutnímu respiračnímu selhání
	závažné krvácivé projevy
závažné orgánové postižení: hepatální (AST nebo ALT více než $16 \mu\text{kat}/l$), CNS (porucha vědomí), kardiální a jiné	

Tab. 3 Klasifikace závažnosti klinického průběhu horečky dengue

Dosud nebylo vyvinuto žádné specifické virostatikum, proto je léčba onemocnění založena pouze na symptomatických a podpůrných opatřeních. Z hlediska rizika rozvoje možných krvácivých komplikací není vhodné užívání trombocytopenicky působících nesteroidních antirevmatik. Z antipyretik je možno krátkodobě podávat paracetamol, avšak maximální jednotlivá dávka by neměla být vyšší než 10 mg/kg s minimálním intervalem podání 6 hodin, neboť je nutné zvažovat potenciální hepatotoxicitu léku a riziko zhoršení virem indukované hepatální léze (3, 12, 14).

Na Infekční klinice Nemocnice Na Bulovce bylo v letech 2004 až 2012 ošetřeno 91 pacientů s potvrzenou nákazou virem dengue, z toho u 71 osob byla diagnóza určena během febrilní fáze onemocnění. Počty případů v jednotlivých letech uvádí graf 1. Nejvíce případů bylo importováno ze zemí jižní a jihovýchodní Asie (celkem 79), především Thajska, Indonésie, Indie, Maledív a Vietnamu, a ze zemí Latinské Ameriky (11). V jednom případě byla nákaza prokázána u cestovatele ze západní Afriky, z Rovnické Guiney. Mimo horečku byly nejčastěji udávány následující příznaky: výsev exantému (61 pacientů; 67 %), artralgie a/nebo myalgie (59 pacientů; 64,8 %), cefalea (57 pacientů; 62,6 %) a pruritus kůže dlaní a plosek (36 pacientů; 39,6 %). U většiny pacientů byla v období horečky pozorována leukocytopenie, následovaná trombocytopenií a elevací AST a ALT. Průběh onemocnění nebyl u žádného pacienta komplikován rozvojem závažné formy onemocnění. V diagnostice nákazy byly na našem pracovišti původně užívány sérologické metody, avšak od roku 2008 jsme ve spolupráci s Oddělením virologie Praha (Zdravotní ústav v Ústí nad Labem) do rutinních diagnostických postupů zavedli metody přímé detekce. Od roku 2008 do prosince 2012 jsme zachytili NS1 antigen v séru 43 pacientů a virovou RNA u 17 nemocných.

Závěr

Horečka dengue, a především její těžká forma, která byla dříve označovaná jako hemoragická horečka dengue, představuje významnou příčinu nemocnosti a úmrtnosti v endemických oblastech. V posledních desetiletích došlo k rozšíření nákazy do většiny zemí jihovýchodní Asie a Latinské Ameriky. V souvislosti s enormním nárůstem cestovního ruchu je horečka dengue stále častěji importována i do oblastí mírného klimatu a počet těchto případů bude v příštích letech zřejmě nadále narůstat. Opakované nebo dlouhodobé turistické či pracovní pobyty našich občanů v endemických regionech představují riziko pro import případů závažné probíhající dengue i do České republiky.

V současnosti není proti flavivirovým infekcím dostupné žádné účinné virostatikum. Přestože proti horečce dengue dosud nebyla licencována žádná vakcína, bylo vyvinuto několik slibných kandidátních vakcín, které jsou v různých fázích klinického testování. Ve vývoji jsou živé atenuované tetraivalentní a monoivalentní vakcíny, tetraivalentní chimerické, inaktivované, rekombinantní podjednotkové a DNA vakcíny. Tyto vakcíny budou však určeny především pro dětskou populaci žijící v oblastech endemického výskytu dengue.

Literatura

- Jelinek T. Trends in the epidemiology of dengue fever and their relevance for importation to Europe. *Euro Surveill.* 2009;14(25):1–3.
- Guzman A, Isturiz RE. Update on the global spread of dengue. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36 Suppl 1:40–2.
- Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother.* 2007;13(3):125–33.
- Wieten RW, Vlietstra W, Goorhuis A. Dengue in travellers: applicability of the 1975–1997 and the 2009 WHO classification system of dengue fever. *Trop Med Int Health.* 2012;17(8):1023–30.
- Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch Med Res.* 2002;33(4):330–42.
- Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med.* 2005;353(9):924–32.

- Gould EA, Gallian P, De Lamballerie X, Charrel RN. First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(12):1702–4.
- Alves MJ, Fernandes PL, Amaro F, Osorio H, Luz T, Parreira P, et al. Clinical presentation and laboratory findings for the first autochthonous cases of dengue fever in Madeira island, Portugal, October 2012. *Euro Surveill.* 2013;18(6):1–3.
- Cobelens FG, Groen J, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim-van Dillen PM, Kager PA. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. *Trop Med Int Health.* 2002;7(4):331–8.
- Potasman I, Srugo I, Schwartz E. Dengue seroconversion among Israeli travelers to tropical countries. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(6):824–7.
- Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travellers. *N Engl J Med.* 2006;354(2):119–30.
- Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Seneviratne SL, Fernando DJ. Dengue fever in travellers: A challenge for European physicians. *Eur J Intern Med.* 2007;18(3):185–92.
- Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(9):877–89.
- Ashley EA. Dengue fever. *Tr in Anaest and Crit C.* 2011;1:39–41.
- Wichmann O, Jelinek T. Dengue in travelers: a review. *J Travel Med.* 2004;11(3):161–70.
- Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. *Vaccine.* 2011;29(42):7221–8.
- Teles FR, Prazeres DM, Lima-Filho JL. Trends in dengue diagnosis. *Rev Med Virol.* 2005;15(5):287–302.
- Huhtamo E, Hasu E, Uzcategui NY, et al. Early diagnosis of dengue in travelers: Comparison of a novel real-time RT-PCR, NS1 antigen detection and serology. *J Clin Virol.* 2010;47:49–53.

MUDr. Milan Trojáněk

I. infekční klinika 2. LF UK v Praze
Budínova 2
180 81 Praha 8
tel.: 266 083 197
e-mail: milan.trojaneck@bulovka.cz

Výskyt Seoul hantaviru ve Velké Británii – Anglie, Wales

SEOUL hantavirus in UK – England and Wales

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

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2013;7:192–194.

Hantaviry (čeleď *Bunyviridae*, rod Hantavirus) jsou obalené RNA viry. Zdrojem i rezervoárem jsou hlodavci. Jednotlivá etiologická agens mají své specifické hostitele. V Evropě cirkulují tyto druhy hantavirů: Puumala, Dobrava, Tula, Seoul a Saaremaa. Jsou známy jako původci hemoragických horeček s renálním syndromem (HFRS). Hantaviry, species Seoul, jsou přenášeny *Rattus norvegicus* a *Rattus rattus*. Vyvolávají onemocnění u lidí, případy onemocnění jsou hlášeny z Asie (Čína, Severní Korea) a USA. K infekci osob dochází po vdechnutí infekčního aerosolu kontaminovaného močí a exkrementy hlodavců. Literatura uvádí dva klinické syndromy vyvolané hantaviry, které jsou spojeny s těžkým klinickým průběhem: hemoragická horečka s renálním syndromem (HFRS) a hantavírový kardiopulmonální syndrom (HCPS) (1, 2, 7, 9).

V lednu 2013 byl v severním Walesu hospitalizován muž s akutním renálním poškozením, které se manifestovalo pod symptomatologií hemoragické horečky s renálním syndromem. Při sérologickém vyšetření v testu nepřímé imunofluorescence byly prokázány protilátky IgG v titru 1 : 10 000 proti Seoul a skupinovému antigenu Hantaan. V předchozím vzorku séra, odebraném pacientovi v říjnu 2012, nebyly prokázány protilátky proti skupině hantavirů (1).

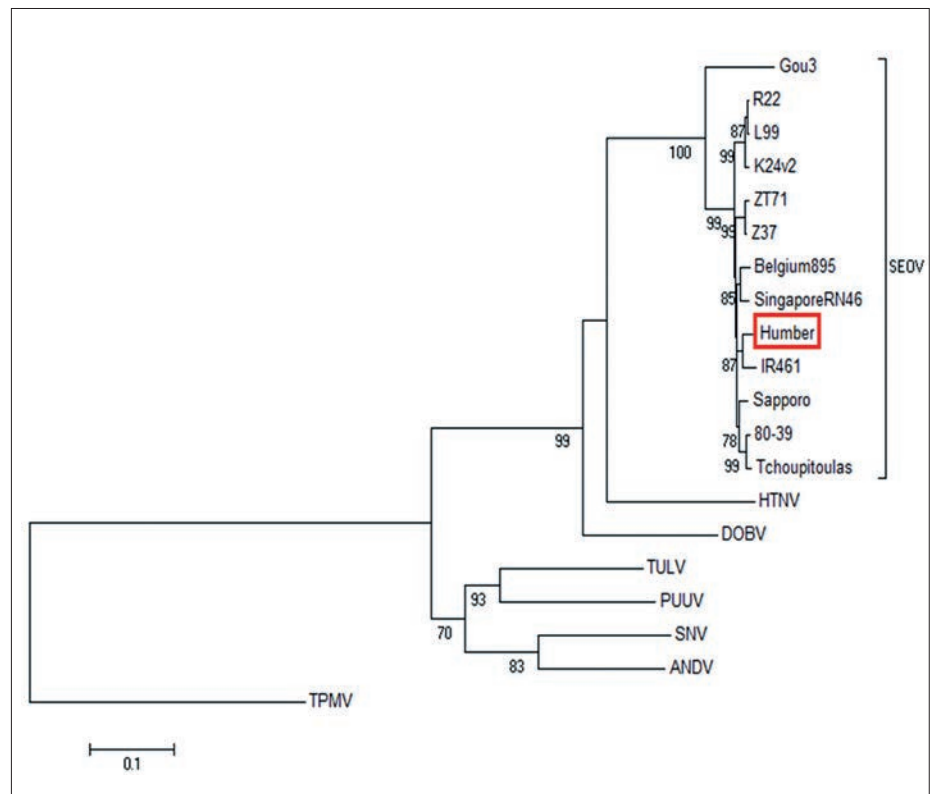
Epidemiologické šetření

Epidemiologické šetření ukázalo, že pacient choval potkany obecné jako domácí mazlíčky, kteří mohli být zdrojem hantavírové infekce. Vzhledem k závažnosti klinického případu byl zjištěn původ potkanů. Potkany zakoupil přímo od chovatele z Oxfordshire v Anglii. Potkani byli chováni v kotcích v samostatné budově, odděleně

od bytovací části. Zvířatům byly odebrány vzorky krve a moče a provedeno virologické vyšetření, extrakce RNA a průkaz RNA pomocí RT-PCR na skupinu Hantaan a Seoul. Pozitivní výsledky testů byly průběžně konzultovány s odborníky Health Protection Agency v Portonu a Colindale a s Národní veterinární laboratoří (1, 10).

U jednoho z potkanů byla izolována virová RNA přímo z plicní tkáně a provedena

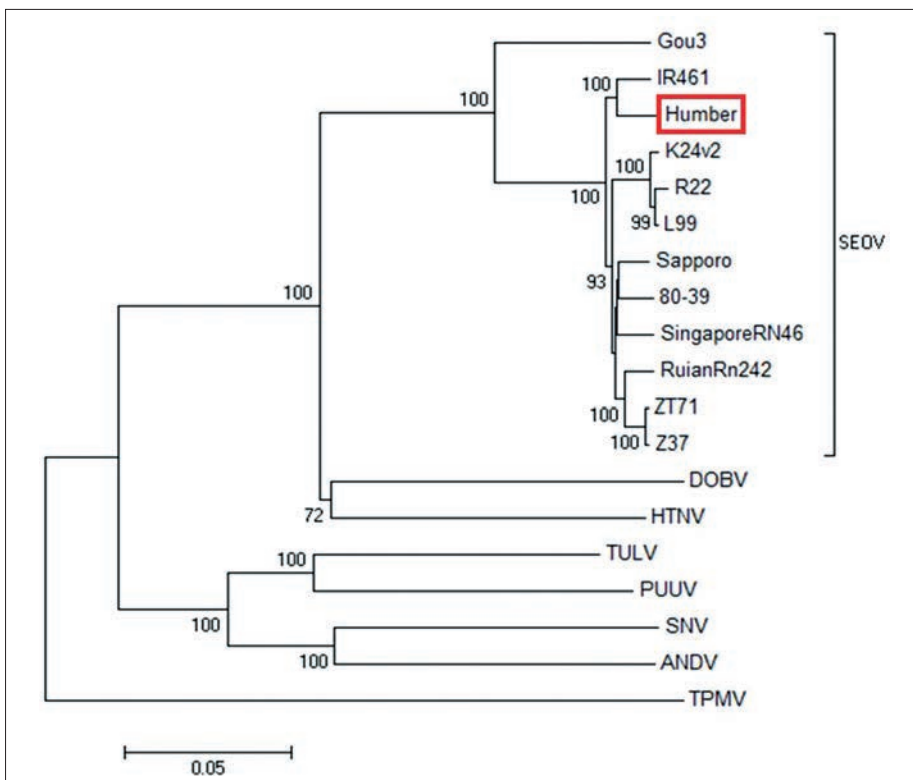
standardní sekvenční analýza. Provedená analýza S a M segmentu viru potvrdila, že izolovaný kmen viru vykazuje vysokou shodu se Seoul virem, ale není identický s dříve izolovanými virem Seoul ve Velké Británii: Humber – od divokých krys a IR461 od laboratorních krys. Dočasně byl nově izolovaný kmen pojmenován jako Cherwell. Srovnání S segmentů kmene Cherwell a Humber prokázalo celkem rozdíl



Obr. 1 *Fylogenetická analýza S segmentu hantaviru Seoul, kmene Humber, izolovaného ve Velké Británii v říjnu 2012*

Popis: Horizontální vzdálenost představuje počty změn nukleotidů. Vertikální vzdálenost, shoda přesahující 70 % pro jednotlivé kmény hantavirů (GenBank): SEOV Gou3 AF288651, IR461 AF329388, K24v2 AF288655, R22 AF288295, L99 AF488708, Sapporo M34881, 80-39 NC005236, SingaporeRN46 GQ27495, ZT71 AY75171, Z37 AF187082, DOBV F920150, HTNV AB620031, TULV Z49915, PUUV AB433845, SNV L2578, ANDV AF291702 a AY526097.

Zdroj: www.eurosurveillance.org



Obr. 2 Fylogenetická analýza M segmentu hantaviru Seoul, kmene Humber izolovaného ve Velké Británii v říjnu 2012

Popis: Horizontální vzdálenost představuje počty změn nukleotidů. Vertikální vzdálenost, shoda přesahující 70 % pro jednotlivé kmene hantavirů (GenBank): SEOV Gou3 AF145977, IR461 AF458104, K24v2 AF288654, R22 S68035, L99 AF288298, Sapporo M34882, 80-39 S47716, SingaporeRN46 GQ274943, RuianRn242, GU592928, ZT71 EF117248, Z37 F190119, DOBV JF920149, HTNV AB620032, TULV NC005228, PUUV AB433852, SNV NC005215, ANDV AF291703 a TPMV NC010708.

Zdroj: www.eurosurveillance.org

ve 47 nukleotidech v ORF v náhradě jedné aminokyseliny metioninu za izoleucin v pozici 247 (obr. 1, 2).

Po confirmaci hantavírové infekce u dvou potkanů byl proveden další odběr vzorků krve u potkanů v chovné stanici. U 7 z 21 potkanů byly prokázány specifické protilátky proti Hantaan a Seoul viru. Sekvenční analýza potvrdila u potkanů cirkulaci stejného Cherwell kmene.

Epidemiologické šetření bylo také zaměřeno na potenciální humánní kontakty. Od rodinných příslušníků nemocného pacienta ve Walesu byla odebrána řada vzorků – vždy s negativním výsledkem. Rovněž bylo provedeno sérologické vyšetření chovatele potkanů v Anglii, u kterého byly prokázány pozitivní titry k Hantaan a Seoul viru v IgG titru 1 : 100. Nejvyšší titr protilátek proti Hantaan a Seoul viru 1 : 10 000 IgG byl prokázán u manželky chovatele. Vysoký titr protilátek svědčil pro překonanou hantavírovou infekci. Retrospektivní epidemiologické šetření ve zdravotnické dokumentaci potvrdilo

předchozí blíže neurčené virové onemocnění s akutním poškozením ledvin a trombocytopenií, pro které byla hospitalizována a léčena koncem roku 2011. V souvislosti s chovem potkanů došlo k expozici 4 osob. U 2 osob bylo prokázáno renální poškození s vysokou séropozitivitou, u jedné osoby byl prokázán nízký titr protilátek bez klinické symptomatologie a jedna osoba byla séronegativní.

Diskuse

V lednu 2013 byla ve Velké Británii zaznamenána izolace Seoul hantaviru (kmen Humber) u volně žijícího potkana v severovýchodní Anglii (Eurosurveillance 2013, 18(1)pii=20344). Poté se zdařila izolace dvou Seoul hantavírových kmenů ve Velké Británii, které jsou blízké, ale geneticky odlišné od kmene Humber a kmene IR461. V současné době probíhá další molekulární analýza těchto kmenů. Současná prevalence Seoul hantaviru u pet potkanů ve Velké Británii nebyla blíže studována. V minulosti byly hantaviry

(Seoul) identifikovány u divokých hlodavců v severní Anglii (J Med Virol. 1994; 43(1): 33–8) a v Severním Irsku (3, 5).

Odborná literatura uvádí (WHO a CDC), že Seoul hantaviry jsou celosvětově rozšířené. Významným faktorem pro celosvětovou distribuci hantavirů je mezinárodní komerční doprava. Především velké nákladní lodě, na kterých potkani přežívají a jsou zavlečeni do velkých přístavů, v nichž dochází k nákaze synantropních potkanů. Ve Velké Británii k největším přístavům patří Grimsby, Immingham, Kingston upon Hull a Goole. Je velmi pravděpodobné, že import potkanů infikovaných Seoul hantaviry vedl k promoření lokální populace *Rattus norvegicus* v regionech Yorkshire a Humber (1).

Řada akutních humánních případů infekce vyvolaných Seoul hantavírem byla konfirmována v řadě zemí mimo Asii. Doposud nebyl ve Velké Británii žádný případ humánního onemocnění konfirmován izolací a identifikací původce od hlodavců.

Dosavadní výsledky izolace Seoul viru i průkaz specifických protilátek proti Seoul viru potvrzují, že *Rattus norvegicus* se ubikvitárně vyskytuje nejen ve Velké Británii, ale i ve státech Evropské unie. Potvrzují to recentní nálezy z dubna 2013 ve Francii a z července 2013 ve Švédsku. V červnu 2013 byl ve Švédsku poprvé izolován Seoul hantavirus od pet potkanů, kteří byli importováni do Švédska z Anglie v roce 2011 (6, 7, 8, 11, 12).

Závěr

Je popsán první případ identifikace Seoul hantaviru kmene Cherwell ve Velké Británii izolovaného od divokých potkanů mimo Asii. U zachycených případů hantavírových infekcí s hemoragickým syndromem byly prokázány vysoké titry specifických protilátek k virům skupiny Seoul/Hantaan. Hantaan virus byl izolován z *Rattus norvegicus* v okolí postižených osob a vykazoval vysoké procento shody s jinými patogenními Seoul viry.

Hantaviry cirkulují u divokých zvířat. Pokud dojde k infekci lidí, vyvolávají klinické syndromy, hemoragické horečky s renálním syndromem nebo hantavírový kardiopulmonální syndrom. Je zdůrazněn význam povědomí o výskytu hantavirů Seoul jako možné příčiny výskytu hemoragických horeček s renálním syndromem ve Velké Británii a zemích Evropské unie.

Literatura

1. Jameson LJ, Logue CH, Atkinson B, et al. The continued emergence of hantaviruses: isolation of Seoul virus implicated in human disease, United Kingdom, October 2012. *EuroSurveillance*. 2013;15(1):pii=20344. Available from: <http://www.eurosurveillance.org>
2. Heyman P, Cochez C, Ducoffre G, et al. Haemorrhagic fever with Renal Syndrome: An analysis of the outbreaks in Belgium, France, Germany, the Netherlands and Luxembourg in 2005. *EuroSurveillance*. 2007;12(3-6):167-71. Available from: <http://www.eurosurveillance.org>
3. Krüger DH, Schönrich G, Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. *Hum Vaccin*. 2011;7(6):685-93.
4. Heyman P, Plyusnina A, Berny P, et al. Seoul hantavirus in Europe: first demonstration of the virus

- genome in wild *Rattus norvegicus* captured in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(9):711-7.
5. Filipe AR, Andrade HR, Sommer AL, Traavik T. Hantaviral antigens and antibodies in wild rodents in Portugal. *Acta Virol*. 1991;35(3):287-91.
6. Plyusnina A, Heyman P, Baert K, et al. Genetic characterization of Seoul hantavirus originated from Norway rats (*Rattus norvegicus*) captured in Belgium. *J Med Virol*. 2012;84(8):1298-303.
7. Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, et al. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol*. 2012;doi:10.1002/rmv.1722.
8. McKenna P, Clement J, Matthys P, et al. Serological evidence of Hantavirus disease in Northern Ireland. *J Med Virol*. 1994;43(1):33-8.
9. ProMED mail post. Haemorrhagic fever with renal syndrome – Russia. ProMED-Mail 2012. Accessed 20 December, 2012.

10. ProMED mail post. Seoul virus – United Kingdom: England and Wales – Pet rats. ProMED-Mail 2013. Accessed 28 February, 2013.
11. ProMED mail post. Hantavirus update – Europe: France. ProMED-Mail 2013. Accessed 25 April, 2013.
12. ProMED mail post. Seoul virus – Sweden: Pet rat, First detection. ProMED-Mail 2013. Accessed 4 July, 2013.

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

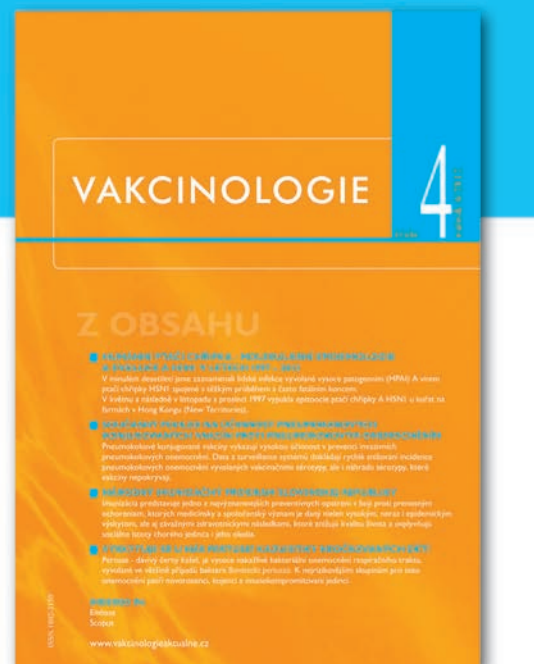
Inzerce A131015225

Předplatte si VAKCINOLOGII

a získejte zdarma luxusní kosmetickou tašku Cerruti

Luxusní unisexová kosmetická taška Cerruti 1881

Elegantní praktická kosmetická taška, unisex, rozměr 24,5 x 18 x 12 cm, vyrobená z technického materiálu a ekokůže, 2 zipy, postranní uzavíratelná kapsička, boční textilní ucho, balena v černém elegantním sáčku.



Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 12. 2. 2014.

Předplatné na rok pouze za 368 Kč



Předplatte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku
mladafronta@predplatne.cz, uveďte
své **jméno** a **doručovací adresu**.
Do předmětu napište kód **MF VAK0413**.
Předplatit si můžete také **on-line**
na našich stránkách www.mf.cz



Volejte zdarma 800 248 248

Jednoduše zavolejte své
osobní údaje a informaci
o požadovaném předplatném
a periodiku. Uveďte
kód **MF VAK0413**.



Pošlete SMS na číslo 900 09 06

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

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a.s. nesdělí, že trvá na jeho ukončení. Svoji objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svoji objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jim vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a.s., se sídlem Mezi Vědmi 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 490/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má právo dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnuté údaje je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoliv na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci, atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s podnikatelem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na www.mf.cz

Novinky ve vakcinologii

News in Vaccinology

doc. RNDr. Vanda Bošτίková

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

Vakcinologie 2013;7:195–196.

Problematika a otázky spojené s povinným očkováním proti chřipce u zdravotnických pracovníků – situace v USA

Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC, Atlanta, GA, USA) uvádějí, že je ročně v USA v souvislosti s chřipkovým onemocněním hospitalizováno okolo 150 000 osob a zaznamenáno přibližně 24 000 úmrtí. Proočkovanost zdravotníků dosahuje v celoamerickém průměru pouze 64 % (1, 2).

Jedno z prvních nemocničních amerických center, které zavedlo povinné očkování proti chřipce u svých pracovníků, je Loyola University Health System (LUHS) v Chicagu, v americkém státě Illinois. Profesor Jorge Parada přirovnává tento požadavek k povinnosti pracovníků ve stavebnictví, kteří se obdobně z pohledu bezpečnosti práce musí podrobit povinnosti nosit ochranné pracovní pomůcky, helmu, speciální obuv, rukavice, a považují to za naprosto samozřejmé. Podobně samozřejmý by měl být i očkovací program pro zdravotníky (3).

LUHS začala mandatorní přístup k očkování svých zaměstnanců prosazovat v roce 2008: „Starting in 2008, staff were no longer simply not allowed to not bother to get influenza vaccination, instead they were required by employee health to state ‚yes‘ or ‚no‘ then asked to be vaccinated and provide reasoning for why they declined the vaccine.“

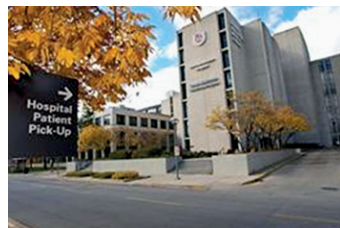
Toto nařízení vedlo k tomu, že bylo dosaženo 72% proočkovanosti proti chřipce, čímž bylo dosaženo cíle, který vytyčilo CDC. CDC požaduje minimálně 60% hladinu proočkovanosti mezi profesionálními zdravotníky. Nicméně pro LUHS nemocnici v Chicagu to stále nebylo ideální číslo. Vedení nemocnice nemělo pocit, že tato hladina proočkovanosti zajišťuje maximální bezpečnost pacientů. Stále to totiž znamená, že více než jeden ze čtyř jejich zdravotnických

pracovníků není očkovan. Proto od roku 2009 LUHS zavedla povinnost být očkovan jako součást pracovní smlouvy a zároveň zavedla tuto povinnost pro všechny své studenty, dobrovolné pracovníky a pracovníky v prodejnách v okrsku nemocnice. Současně s tím také LUHS spustila informační kampaň, a to ve formě osvětových videí, promítaných na televizních obrazovkách v rámci svého nemocničního areálu. Všem pracovníkům byly a jsou zaslány informace o očkování e-maily – včetně e-mailů připomínajících data a lokality vlastního očkování opakovaně před danými termíny.

Během prvního roku povinného očkování bylo očkováno 99,2 % lidí, jedná se o sezonu 2009–2010. Ze zbylých: 0,7 % neočkovaných jde na vrub religiozním a zdravotním důvodům, 0,1 % lidí se rozhodlo nedat očkovat a ukončili s LUHS pracovní poměr.

O čtyři roky později, v roce 2012, bylo očkováno 98,7 % zaměstnanců, 1,2 % obdrželo výjimku a 0,06 % odmítlo očkování. Odmítači představovali 5 osob, z toho 3 byli neplacení dobrovolníci, kteří se později rozhodli nechat očkovat a vrátili se zpět, vypomáhat do nemocnice. Dvě další osoby byli lidé pracující v LUHS na částečný úvazek, každý pouze 10 % pracovní doby.

Celkově lze shrnout, že z 8000 zaměstnanců LUHS jich pracovní poměr v důsledku odmítnutí očkování proti chřipce ukončilo 15 během 4 let (toto číslo zahrnuje i dobrovolné pracovníky).



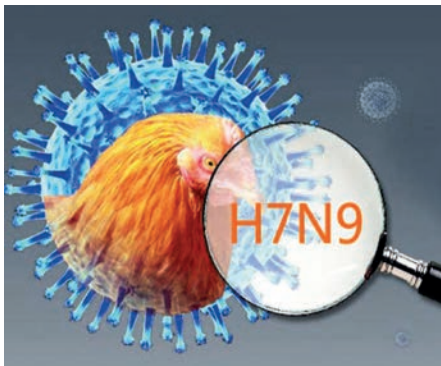
Obř. 1 Loyola University Health System, Chicago

„If you don't catch the flu, you can't die from it.“

Úvodní věta dalšího příspěvku charakterizuje hlavní myšlenku studie, která proběhla ve spolupráci Yale University, University of Texas a byla zčásti financována fondy National Institute of General Medical Sciences v USA. Výsledkem výzkumů, zpracování epidemiologických dat a počítačových modelových analýz je poznatek, že je třeba se při očkování populace proti chřipce zaměřit důsledně i na děti a mladé dospělé (3). Z konvenčního pohledu i z historického hlediska byla pozornost věnována opakovaně především starším generacím, protože právě u nich je předpokládán hlavní výskyt komplikací a vysoká pravděpodobnost úmrtí v důsledku chřipkového onemocnění. Nicméně studie ukazují, že děti ve školách, obdobně jako mladí dospělí v práci jsou důležitou skupinou hrající významnou roli v šíření nákazy. Program, který zvedne očkovanost v těchto skupinách populace, je proto velmi důležitou záležitostí. Prerušení cesty přenosu infekce je tím, z čeho benefitují všechny generace, od kojenců až po ty nejstarší.

CDC doporučuje v současnosti vakcinaci pro každého jedince od věku šesti měsíců, kromě pacientů, kteří jsou alergičtí. Do roku 2000 bylo očkování doporučováno pouze lidem nad 65 let věku, posléze došlo k úpravě doporučení pro dvě skupiny lidí od šesti měsíců do 5 let věku a dospělé nad 50 let.

V současnosti byl věk omezen jen spodní hranicí, a to očkovat starší šesti měsíců a výše. Nicméně bohužel i v USA je momentálně očkována pravidelně každoročně jen třetina populace. Přitom sezonní chřipka zde každoročně způsobí okolo 36 000 úmrtí a zodpovídá za více než



Obr. 2 Pozornost se nyní zaměřuje na subtyp viru chřipky H7N9

200 000 hospitalizací. Ekonomické náklady na léčbu se pak pohybují okolo 87 miliard dolarů ročně. Zároveň jde o miliony hodin ztrát v rámci školní docházky a pracovního procesu.



Adaptace viru ptačí chřipky

Během posledních deseti let infikoval virus H5N1 během několika epidemií na světě okolo 600 jedinců a zabil přibližně 60 % z nich. Mapa na obrázku 4 ukazuje oblasti, kde byly zaznamenány úhyny drůbeže nebo divokých ptáků v důsledku onemocnění tímto virem – značeno světle červeně, a oblasti, kde byl detekován tento virus v lidské populaci – značeno tmavě červeně (4).

Během několika posledních měsíců roku 2013 byl detekován nový letální subtyp H7N9, nalezený u nejméně 131 lidí, převážně na území kontinentální Číny.

Ačkoli tyto viry běžně člověka neinfikovaly, adaptovaly se a jsou toho nyní schopny. Včetně šíření se z člověka na člověka. Je proto velmi důležité porozumět adaptačním mechanismům a najít příslušné mutace za tyto jevy zodpovědné.

V současnosti máme velké obavy z mnoha cirkulujících subtypů viru, a to i proto, že populace nemá v mnoha případech protilátky proti novým kmenům. Situaci v první třetině letošního roku podrobně monitoruje mapa WHO, která ukazuje i distribuci jednotlivých kmenů chřipkového viru v rámci celosvětového rozšíření (obr. 3).

Studie dr. Sasisekharana a jeho týmu se zabývá podrobnou analýzou struktur H5N1 a H7N9 virů a je zaostřena na hemagglutinin (HA), tj. typ virového proteinu, který se váže na buněčné receptory respiračního traktu hostitele. Studie poukazuje na set HA mutací, které způsobují vyšší preferenci

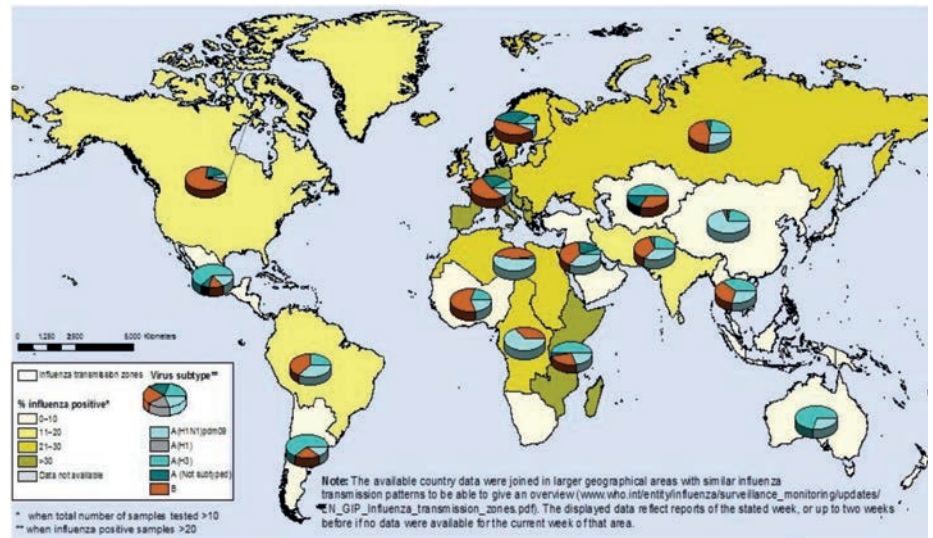
viru právě k lidským receptorům, způsobenou mutačními změnami, v tomto případě pouze v jedné aminokyselině HA sekvence (5–8).

Literatura

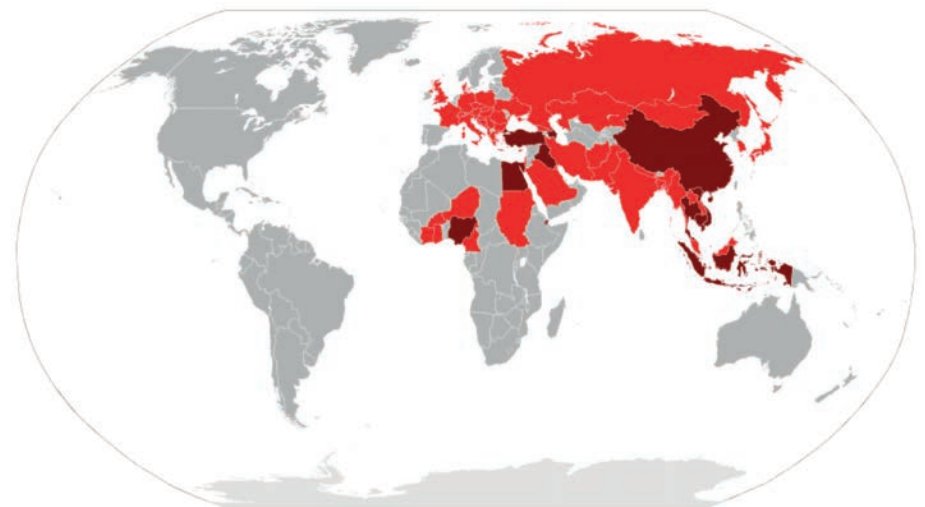
1. Center for disease control and prevention. Available from: www.cdc.gov
2. Lluipia A, et al. Evaluating influenza vaccination campaigns blond coverage: a before study-after study among health care workers. *Am J Infect Control*. 2013;8:674–8.
3. Loyola University Health System. Available from: www.loyolauniversity.adam.com
4. Martial L, et al. Optimal targeting of seasonal influenza vaccination toward younger ages is robust to parameter uncertainty. *Vaccine* 2013, DOI 10.1016/j.vaccine.2013.04.052
5. World Health Organization. Available from: www.who.int

6. Tharakaraman K, et al. Glycan receptor binding of the influenza A virus H7N9 HA. *Cell*, 2013, DOI 10.1016/j.cell.2013.05.034
7. Tharakaraman K, et al. Structural determinants for naturally evolving H5N1 HA to switch its receptor specificity. *Cell* 2013, DOI 10.1016/j.cell.2013.05.035
8. Poovorawan Y, et al. Global alert to avian influenza virus infection. *Pathog Glob Health*. 2013;107:217–23.

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



Obr. 3 Distribuce kmenů chřipkového viru ve světě. Zdroj: WHO



Obr. 4 Oblasti, kde byly zaznamenány úhyny drůbeže nebo divokých ptáků v důsledku onemocnění virem H5N1

Slovenské imunizační schéma

The immunization schedule of Slovakia

Vakcinologie 2013;7:197.

	DTaP	IPV	Hib	HepB	PCV	MMR
3–4 měsíce	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	
5–6 měsíců	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	
11–12 měsíců	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	
15–18 měsíců						Ano
6 let	Ano	Ano				
11 let						Ano
13 let	Ano	Ano				

Hlavní historické změny

Spalničky, příušnice a zarděnky:

1969: Vakcína proti spalničkám zavedena do národního očkovacího kalendáře pro děti od 12 měsíců

1974: Věk pro očkování proti spalničkám byl změněn na 9 měsíců

1977: Druhá dávka vakcíny proti spalničkám byla zavedena pro 11–15měsíční děti

1982: Věk pro očkování proti spalničkám byl změněn na 11 měsíců pro první dávku a 18–22 měsíců pro druhou dávku. Očkování proti zarděnkám bylo zavedeno pro jedenáctileté séronegativní dívky

1984: Očkování proti zarděnkám bylo zavedeno pro všechny jedenáctileté dívky

1985: Věk pro očkování proti spalničkám byl změněn na 14 měsíců pro první dávku a 20–24 měsíců pro druhou dávku. Očkování proti zarděnkám bylo zavedeno pro všechny dvouleté dívky

1987: Kombinovaná vakcína proti příušnicím a spalničkám byla zavedena do očkovacího kalendáře ve 14 měsících (první dávka) a 20–24 měsících (druhá dávka)

1990: Druhá dávka vakcíny proti příušnicím a spalničkám byla posunuta na 13 let

1992: Kombinovaná vakcína proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám byla

zavedena do očkovacího kalendáře ve schématu 14 měsíců (první dávka) a 13 let (druhá dávka)

1995: Věk druhé dávky vakcíny proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám byl změněn na 11 let

Hepatitis B:

1998: HepB zavedena

2004: HepB aplikována ve věku 10 let

2008: Ukončena vakcinace u adolescentů

Haemophilus influenzae typ b:

2000: Hib zavedena

Poliomyelitis:

2005: IPV nahradilo OPV

Difterie a tetanus:

2004: Posilovací (booster) dávka Td zavedena pro děti ve věku 12 let

2009: Posilovací (booster) dávka zavedena pro dospělé každých 15 let po předchozím očkování

Pertuse:

2010: Revakcinace 12letých dětí tetravalentní vakcínou dTap-IPV byla zavedena do národního očkovacího kalendáře v červenci 2010 a nahradila trivalentní vakcínu dT-IPV

Pneumokokové vakcíny:

2008: Duben. PCV7 plošně doporučena dětem mladším 2 let jako volitelná imunizace pro optimální individuální ochranu. 96 % nákladů je propláceno pojišťovnami. Zcela zdarma pro děti mladší 2 let patřící k rizikovým skupinám

2009: Leden. PCV7 zavedena do národního očkovacího kalendáře jako povinná a plně hrazená ze zdravotního pojištění

2010: Červenec. PCV13 zahrnuta do národního očkovacího kalendáře (nahrazuje PCV7)

2011: Dvě vakcíny, PCV13 a PCV10, jsou používány k povinnému očkování

TBC:

2010: Červenec. Revakcinace 10letých tuberkulin-negativních dětí zrušena

2012: Leden. Očkování novorozenců proti TBC bylo zrušeno

Více informací o dětském očkovacím schématu Slovenska je možno získat z: http://www.uvzs.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=1748:okovacieho-kalendaru-pre-pravidelne-povinne-ockovanie-deti-a-dospelych-na-rok-2013&catid=68:epidemiologia&Itemid=76

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti

Dotazy zodpovídal a text připravil MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.

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

Vakcinologie 2013;7:198.

Otázka: Matka odmítla očkování vakcínou Infanrix Hexa ve schématu 3+1. Na její přání jsem očkovala ve schématu 2+1. Je toto schéma platné a účinné?

Odpověď: Očkovací schéma 3+1 je v České republice stanoveno vyhláškou o pravidelném očkování, nicméně schéma 2+1 nelze označit jako neúčinné – v mnoha státech se k primovakcinaci používá. Podmínkou jeho účinnosti je udržování vysoké míry proočkovanosti celé dětské populace. Je vhodné si nechat od matky podepsat tzv. Informovaný nesouhlas s podáním schématu 3+1 stanoveným zákonem, aby v případě selhání ochrany, která je u všech vakcín v malém procentu možná, nebyl lékař obviňován z nedodržení právního předpisu.

Otázka: Jaký je váš názor na nabídku některých zdravotních pojišťoven přispět na očkování proti TBC u dětí?

Odpověď: Rozhodovací pravomocí o příspěvkových programech jsou plně v kompetenci zdravotních pojišťoven. Pokud dítě nespadá do indikační skupiny vakcinace proti TBC, ale rodiče očkování požadují, není na tom nic špatného. V určitých situacích je možné ho považovat za opodstatněné – např. pokud rodiče dítěte trvale pracují s osobami s vysokou prevalencí TBC (práce s bezdomovci, TBC léčebny atd.). Je třeba dodržovat intervaly od ostatních očkování, aby se snížilo riziko případné reaktivace jizvy, jak jsme často v minulosti viděli.

Otázka: Jakým způsobem se ověřuje účinnost pneumokokových (konjugovaných a polysacharidových) vakcín u jednotlivců v České republice? Existují nějaká doporučení pro jejich kontrolu?

Odpověď: Současná sérologická diagnostika dostupná v České republice neumožňuje rutinně stanovovat hladiny proti jednotlivým sérotypům pneumokoků.

Měření je prováděno pouze v klinických studiích, na jejichž podkladě jsou pak vakcíny mj. registrovány. V praxi existuje test na „celkovou“ hladinu antipneumokokových protilátek, jehož výpovědní hodnota, resp. možnost posoudit tvorbu proti jednotlivým sérotypům, je prakticky nulová. Podává pouze orientační informaci o imunitní odpovědi na bakteriální polysacharidy obecně. Proto nejsou stanovena žádná doporučení pro kontrolu antipneumokokových protilátek. Musíme se spolehnout na výsledky klinických studií.

Otázka: Jak dlouhá je ochrana konjugované meningokokové vakcíny u splektomovaných pacientů?

Odpověď: Pokud pacient obdržel 2 dávky v odstupu dvou měsíců, jak je stanoveno Doporučeným postupem z roku 2013, je předpokládaná doba ochrany minimálně 5 let. Přesná data ale nejsou aktuálně k dispozici a je pravděpodobné, že se doba ochrany bude přesňovat.

Otázka: Lze přeočkovat chlapce při chemoterapii pro tumor mozku vakcínou proti chřipce, pneumokoku a meningokoku? A kdy?

Odpověď: Určitě lze – především očkování proti chřipce a pneumokoku patří mezi vysoce doporučená očkování. Obecně je snaha podat vakcíny před zahájením nebo – méně vhodně – mezi cykly chemoterapie. Konkrétní intervaly se stanovují podle léčebného protokolu a je vhodné je zkontrolovat se specializovanou očkovací ambulancí (v ČR nejčastěji FN Praha, FN Brno, FN Hradec Králové).

Otázka: Chlapec dostal očkování proti klíšťové encefalitidě ve dvou dávkách v řádném klasickém schématu, ale na 3. dávku se dostavil až po 2 letech. Jak dál?

Odpověď: Pokud se jedná o jinak zdravého chlapce, lze doplnit 3. dávku vakcíny a standardně pozvat na přeočkování po 3 letech. Alternativou je nabídnout kontrolu kvantitativních IgG protilátek po podání 3. dávky, pokud chtějí mít rodiče jistotu.

Otázka: Mohu podat Priorix-Tetra v doporučeném intervalu pro Priorix, tj. za 6–10 měsíců – v rozporu s SPC?

Odpověď: Ano, charakter vakcíny umožňuje využít tento interval. Do doby podání 2. dávky vakcíny je třeba počítat s nižší protektivní účinností vakcíny proti varicelle.

Otázka: Je třeba u předčasně narozených dětí (pod 32. gestační týden) před očkováním živými vakcínami vyšetřovat hladiny imunoglobulinů?

Odpověď: Nejeví-li dítě v předchozích měsících života klinické známky závažného imunodeficitu (častá a závažná infekční onemocnění, neprosívání atd.), není třeba hladiny imunoglobulinů vyšetřovat a dítě lze očkovat podle běžného schématu.

Otázka: Je nějaké horní věkové omezení pro vakcínu Prevenar 13 u dospělých osob?

Odpověď: Horní věkové omezení není stanoveno. V klinických studiích byly zařazeny subjekty až do 95 let věku.

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

**NYNÍ I PRO
DĚTI
OD 2 LET**

MENVEO®

JE KONJUGOVANÁ VAKCÍNA PROTI MENINGOKOKŮM SÉROSKUPIN A, C, W135 a Y.



JE URČENA K AKTIVNÍ IMUNIZACI DĚTÍ (OD 2 LET VĚKU), DOSPÍVAJÍCÍCH A DOSPĚLÝCH OSOB S CÍLEM ZABRÁNIT INVAZIVNÍMU ONEMOCNĚNÍ V PŘÍPADĚ NEBEZPEČÍ STYKU S BAKTERIEMI *NEISSERIA MENINGITIDIS* SÉROSKUPIN A, C, W135 a Y.

Jedna dávka (0,5 ml rekonstituované vakcíny) obsahuje: (Ve výchozím stavu v prášku) *Neisseriae meningitidis* A oligosacharidum konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇, (Ve výchozím stavu v roztoku) *Neisseriae meningitidis* C oligosacharidum konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇, *Neisseriae meningitidis* W135 oligosacharidum konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇, *Neisseriae meningitidis* Y oligosacharidum konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇.

Výdej vakcíny je vázán na lékařský předpis. Vakcína není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU MENVEO

Název přípravku: Menveo prášek a roztok pro přípravu injekčního roztoku. Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W135 a Y. **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml rekonstituované vakcíny) obsahuje: (Ve výchozím stavu v prášku) • *N. meningitidis* A oligosacharidum 10 µg konjugovaný s proteinem *C. diphtheriae* CRM₁₉₇, 16,7 až 33,3 µg; (Ve výchozím stavu v roztoku) • *N. meningitidis* C oligosacharidum 5 µg konjugovaný s proteinem *C. diphtheriae* CRM₁₉₇, 7,1 až 12,5 µg; • *N. meningitidis* W135 oligosacharidum 5 µg konjugovaný s proteinem *C. diphtheriae* CRM₁₉₇, 3,3 až 8,3 µg; • *N. meningitidis* Y oligosacharidum 5 µg konjugovaný s proteinem *C. diphtheriae* CRM₁₉₇, 5,6 až 10,0 µg. **Terapeutické indikace:** *Menveo je indikován k aktivní imunizaci dětí (od 2 let), dospívajících a dospělých osob s cílem zabránit invazivnímu onemocnění v případě nebezpečí styku s bakteriemi *N. meningitidis* skupin A, C, W135 a Y. Použití této vakcíny musí být v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání:** Děti (od 2 let), dospívající a dospělí – Menveo musí být podáván jako jedna dávka (0,5 ml). **Starší osoby** – pro osoby ve věku od 56 do 65 let jsou k dispozici omezené údaje a pro osoby starší než 65 let nejsou k dispozici žádné údaje. **Potřeba podání posilovací dávky** a její načasování nebyly zatím stanoveny. Menveo se podává jako intramuskulární injekce, přednostně do deltového svalu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku včetně toxoidu difterie (CRM₁₉₇) a život ohrožující reakce po předchozím podání vakcíny obsahující podobné složky. Podání vakcíny Menveo by mělo být u osob s akutním závažným febrilním onemocněním odloženo. Přítomnost menší infekce není kontraindikací. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Při aplikaci musí být zajištěna dostupnost vhodné lékařské léčby a dohled pro případ vzácného výskytu anafylaktického šoku po podání vakcíny. Menveo neposkytuje ochranu proti infekcím způsobeným jinými séroskupinami *N. meningitidis* neobsaženými ve vakcíně. Požadovaný ochranný účinek nemusí být vyvolán u všech očkováných osob. Porovnání rizika a prospěchu u osob s rizikem vzniku hematomu po intramuskulárním vpichu při trombocytopenii, poruchách krvácení a antikoagulační léčbě musí být vyhodnoceno zdravotnickými pracovníky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžné podávání přípravku Menveo bylo hodnoceno ve dvou studiích s vakcínou Tdap a kvadrivalentní rekombinantní vakcínou proti HPV, přičemž obě studie podporují souběžné podávání vakcín. Menveo se doporučuje nepodávat současně s dalšími vakcínami, především se živými, pokud to není zcela nezbytné. Souběžné vakcíny je třeba podávat do různých míst vpichu a nejlépe na protilehlých pozicích. Podstupuje-li příjemce vakcíny imunopresivní léčbu, může dojít ke snížení imunologické odezvy. **Těhotenství a kojení:** Dostatečné klinické údaje o reakci v těhotenství nejsou k dispozici. Zvážíme-li závažnost invazivního meningokokového onemocnění vyvolaného bakteriemi *N. meningitidis* séro skupin A, C, W a Y, potom by těhotenství nemělo zabránit v očkování, existuje-li jasně definované nebezpečí nákazy. Menveo může být použito během kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější místní a systémové nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích byly bolesti v místě vpichu a bolesti hlavy. **Velmi časté:** bolest hlavy, ospalost, podráždění, celková slabost a malátnost, nevolnost, myalgie, bolest v místě vpichu, erytém v místě vpichu, zvrnutí v místě vpichu, pocit neklidu. **Časté:** vyrážka, artralgie, horečka, zimnice, zvracení, průjem. **Méně časté:** závrať, svědění v místě vpichu. **Inkompatibilita:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po rekonstituci musí být přípravek okamžitě použit. Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána na 8 hodin při teplotě pod 25 °C. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce při od 2 °C do 8°C. Chraňte před mrazem a světlem. **Velikost balení a druh obalu:** jedna dávka (2 lahvičky) nebo pět dávek (10 lahviček). Prášek je v lahvičce opatřené zátkou a roztok je v lahvičce rovněž opatřené zátkou. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Itálie. **Registrační čísla:** EU/1/10/614/002, EU/1/10/614/003. **Způsob úhrady a výdeje:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 06/2012. Před použitím si prosím pečlivě přečtete Souhrn údajů o přípravku. * Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.



MENVEO®
Meningokokové séro skupiny A, C, W135 a Y
Konjugovaná vakcína

Více informací získáte na adrese:
Novartis s.r.o., Vaccines and Diagnostics
Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4,
tel.: +420 225 775 111, fax +420 225 775 222, www.novartis.cz
Evidenční číslo: MIO-003/04/2013



Synflorix

... prověřená vakcína proti
invazivním pneumokokovým
onemocněním (IPO)

Výsledky studie FinIP prokázaly výbornou ochranu proti IPO:1*

- **100%** účinnost (95% CI 83–100) proti IPO způsobeným vakcinačními sérotypy pro schéma 3+1.
- **93%** účinnost (95% CI 75–99) proti IPO bez ohledu na sérotyp.²

Význam studie:

- Největší dosud provedená studie s pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV) u dětí.
- Jediná klinická studie potvrzující účinnost PCV proti IPO v Evropě.



Synflorix – zkrácená informace o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje pneumococcale polysacharidum serotypus 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg) a 23 (1 µg) konjugované na protein D (odvozený z kmenů netyfovateľného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič (9 – 16 µg), 18C (3 µg) konjugovaný na tetanický toxoid jako proteinový nosič (5 – 10 µg) a 19F (3 µg) konjugovaný na difterický toxoid jako proteinový nosič (3 – 6 µg) – adsorbováno na fosforečnan hlinitý (0,5 mg Al³⁺). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anterolaterální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí. Očkovací schéma musí být v souladu s oficiálními doporučeními. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka Synflorixu, dokončili celé očkovací schéma Synflorixem. Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně, údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici. **Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku:** Doporučené schéma k zajištění optimální ochrany tvoří 4 dávky – 3 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, posilovací dávka s min. 6měsíčním odstupem od 3. dávky. Je-li vakcína podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami – 1. dávka může být podána od věku 2 měsíců, 2. dávka o 2 měsíce později, posilovací dávka s odstupem min. 6 měsíců od 2. dávky. **Dříve neočkovaní starší kojenci a děti ve věku 7 – 11 měsíců:** 2 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, 3. dávka se doporučuje podat v 2. roce života s min. 2měsíčním odstupem mezi dávkami. **Dříve neočkované děti ve věku 12 – 23 měsíců:** dvě 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. **Potřeba posilovací dávky** po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena. Děti ve věku 2 – 5 let: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. **Děti narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství** U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství doporučené očkovací schéma tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku. Aplikace vakcíny musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, např. nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání vakcíny těžce nedonošeným dětem (narozené v < 28. týdnu těhotenství). U dětí od 2 let věku se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je důležité předem zajistit takové podmínky, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu. Vakcína se musí podávat opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b. Ochrana proti pneumokokovým serotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, nebo proti netyfovateľnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům. Synflorix nemusí chránit všechny očkované jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění nebo otitis media způsobenými serotypy obsaženými v této vakcíně. Ochrana proti otitis media způsobeným pneumokokovými serotypy obsaženými v této vakcíně může být podstatně nižší než ochrana proti invazivním onemocněním. Celková ochrana proti otitis media může být omezena. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování. Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici. Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek Synflorixu u dětí ve věku 12 – 23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců. U dětí se zvýšeným rizikem pneumokokových infekcí a u dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí může být odpověď na očkování snižena a očkování nemusí poskytnout optimální ochranu. Údaje o bezpečnosti a imunogenitě u těchto skupin najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Profylaktické podání antipyretik před nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování, ale také imunitní odpověď na vakcínu. Klinický význam tohoto pozorování, stejně jako vliv jiných antipyretik na imunitní odpověď na Synflorix, není znám. Profylaktické podání antipyretik se doporučuje u všech dětí, kterým je Synflorix podán současně s vakcínami s celobuněčnou pertusovou složkou a u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí. Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulárními či celobuněčnou pertusovou složkou, hepatitídě B, dětské obrně, *Haemophilus influenzae* typu b, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, planým neštovicím, proti meningokokům serotypu C (CRM₁₉₇) a TT konjugáty) a rotavirům. Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst. U pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Synflorix není určen k očkování dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky byly zaručeny v místě vpichu a podrážděnost. Většina těchto reakcí netrvala dlouho a byla mírného až středního stupně. Reaktoгенita byla vyšší u dětí, kterým byla současně podána vakcína s celobuněčnou pertusovou složkou. Incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů byla po každé podané dávce ve stejném rozmezí jako po očkování 7 valentním Prevenarem. Dále se vyskytovaly: ospalost, křeče (febrilní nebo nefebrilní), apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve < 28. týdnu těhotenství), horečka, neobyčejný pláč, průjem, zvracení, vyrážka, kopřivka, nechutenství, bolest, otok, indurace, podlitina nebo krvácení v místě vpichu, alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém). **Inkompatibilita:** Synflorix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C), chraňte před mrazem a světlem. Přítomnost jemného bílého sedimentu a čirého bezbarvého supernatantu v předplněné injekční stříkačce není známkou znehodnocení vakcíny. Obsah stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán a vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit. Vakcínu aplikujte po dosažení pokojové teploty. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pistovou zátkou (butylprýz) s jehlami nebo bez jehel. Balení obsahuje 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/09/508/001-010. **Datum první registrace:** 30. 3. 2009. **Datum revize textu:** 25. 10. 2012. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (5. 2. 2013). Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com.

Reference: 1. Palmu AA et al. Lancet 2012. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61854-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61854-6). 2. Synflorix je indikován k prevenci IPO způsobených vakcinačními sérotypy.

* The Finnish Invasive Pneumococcal Disease Vaccine Effectiveness trial