

**Ústav hygieny a preventivního lékařství
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze**



**Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná,
mezinárodní a multicentrická studie fáze IV, která má prokázat
účinnost očkovací látky proti chřipce Fluarix podané nitrosvalově
dospělým osobám**

**Disertační práce v oboru
Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie**

MUDr. Veronika Wertzová

Hradec Králové

2008

**Ústav hygieny a preventivního lékařství
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze**

**Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná,
mezinárodní a multicentrická studie fáze IV, která má prokázat
účinnost očkovací látky proti chřipce Fluarix podané nitrosvalově
dospělým osobám**

Autor: MUDr. Veronika Wertzová

Pracoviště: Ústav hygieny a preventivního lékařství, LFUK
Centrum očkování a cestovní medicíny, Poliklinika II, HK

Školitel: Doc. MUDr. Jindra Šmejkalová, CSc.

Školitel – konzultant: Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.

Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie

Hradec Králové 2008

Poděkování

Velice ráda bych touto cestou poděkovala vedení Ústavu hygieny a preventivního lékařství LFUK v HK a vedení Centra očkování a cestovní medicíny v HK, dále pak všem svým spolupracovníkům. Zejména bych pak chtěla poděkovat svému školiteli - konzultantovi, Prof. MUDr. Jiřímu Beranovi, CSc., za možnost podílet se na tomto významném projektu, za jeho odborné vedení, umožnění a podporu dalšího odborného vzdělávání, předávání osobně získaných odborných zkušeností a důvěru ve mě vloženou. Doc. MUDr. Jindře Šmejkalové, CSc., své školitelce v rámci PGS programu, děkuji za odborné vedení v průběhu celého studia a za podnětné rady a připomínky.

Souhrn

Chřipka je nejčastější lidské infekční onemocnění. Na rozdíl od běžných virových infekcí horních cest dýchacích je chřipka závažným onemocněním, které je každým rokem příčinou úmrtí tisíců lidí na celém světě. Chřipka je však stále nejen laickou, ale mnohdy i odbornou veřejností považována za banální onemocnění. Očkování v současné době představuje nejúčinnější možnost prevence. O efektivitě vakcinace proti chřipce se však stále spekuluje, studie týkající se této problematiky jsou značně nekonzistentní. Tato práce se zabývá hodnocením účinnosti očkovací látky proti chřipce Fluarix společnosti GlaxoSmithKline Biologicals podané v jednodávkovém schématu intramuskulárně zdravým dospělým jedincům ve věku 18-64 let. Účinnost je sledována na populaci 7652 osob v ČR a ve Finsku v průběhu chřipkové sezóny 2006/2007. Dále je v práci hodnocena reaktogenita, bezpečnost a imunogenita vakcíny. Na základě výsledků se autorka snaží upozornit na vysokou účinnost vakcinace, výbornou imunogenitu, nízkou reaktogenitu a vysokou bezpečnost vakcíny a vyvrátit tak některá tvrzení o neúčinnosti a častých nežádoucích účincích vakcinace proti chřipce.

Summary

Influenza is the most common human infectious disease. Contrary to common upper tract respiratory infections influenza is a serious disease causing worldwide every year thousands of death. Influenza is always considered to be a trivial infection, not only by ordinary persons but even by specialists. Vaccination is the most effective possibility of prevention recently. However there are still doubts concerning influenza vaccine efficacy, clinical trials evaluating vaccine efficacy are not enough consistent. This work tries to evaluate the efficacy of GlaxoSmithKline Biologicals' influenza vaccine Fluarix administrated intramuscularly in one dose scheme in healthy adults aged 18-64. 7652 subjects were enrolled in Finland and the Czech Republic during 2006/2007 influenza season to this clinical trial. The reactogenity, safety and immunogenicity of the vaccine are also presented in this work. According to obtained results the author demonstrates high vaccine efficacy, excellent immunogenicity, low reactogenity and high vaccine safety. The author tries to destroy a presumption concerning low efficacy and high adverse events frequency following influenza vaccination.

Obsah

1 Úvod	7
2 Cíle práce	9
I. Zhodnocení efektivity vakcinace	9
II. ZHODNOCENÍ IMUNOGENITY VAKCÍNY	9
3 Literární vymezení problému	10
3.1 CHŘIPKA	10
3.1.1 CHŘIPKA – ÚVOD	10
3.1.2 VIRUS CHŘIPKY	10
3.1.3 ANTIGENNÍ SHIFT A ANTIGENNÍ DRIFT.....	12
3.1.4 MINULÉ A BUDOUCÍ CHŘIPKOVÉ PANDEMIE.....	13
3.1.5 DIAGNOSTIKA CHŘIPKY	16
3.1.6 PATOGENEZE, KLINICKÝ OBRAZ A KOMPLIKACE CHŘIPKY.....	16
3.1.7 TERAPIE CHŘIPKY	20
3.1.8 EPIDEMIOLOGIE CHŘIPKY	20
3.1.9 SURVEILLANCE CHŘIPKY	22
3.2 OČKOVACÍ LÁTKY PROTI CHŘIPCE	24
3.2.1 HISTORIE.....	24
3.2.2 SOUČASNÉ TYPY OČKOVACÍCH LÁTEK	24
3.2.3 VÝROBA VAKCÍNY, VÝBĚR VAKCINAČNÍHO KMENE	25
3.2.4 IMUNOLOGICKÉ ASPEKTY IMUNIZACE A IMUNITNÍ ODPOVĚĎ PO VAKCINACI	26
3.2.5 APLIKACE VAKCÍNY, SIMULTÁNNÍ OČKOVÁNÍ	29
3.2.6 KONTRAINDIKACE OČKOVÁNÍ	29
3.2.7 NEŽÁDOUCÍ REAKCE PO OČKOVÁNÍ	29
3.2.8 INDIKACE OČKOVÁNÍ – RIZIKOVÉ SKUPINY	30
3.2.9 OČKOVÁNÍ DĚTÍ PROTI CHŘIPCE	31
3.2.10 OČKOVÁNÍ ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ PROTI CHŘIPCE.....	33
3.2.11 OČKOVÁNÍ TĚHOTNÝCH	36
3.2.12 OČKOVÁNÍ CESTOVATELŮ	37
3.2.13 OČKOVÁNÍ SENIORŮ	37
3.2.14 PROOČKOVANOST V ČR A VE SVĚTĚ	38
3.2.15 NEDOSTATKY SOUČASNÝCH VAKCÍN	39

3.2.16 NOVÉ TRENDY VE VÝROBĚ CHŘIPKOVÝCH VAKCÍN	40
3.3 PROTICHŘIPKOVÁ ANTIVIROTIKA	44
3.3.1 ÚVOD	44
3.3.2 INHIBITORY M2 KANÁLU	44
3.3.3 INHIBITORY NEURAMINIDÁZY	45
3.4 EFEKTIVITA VAKCINACE	48
3.4.1 OBECNÉ VYMEZENÍ POJMU	48
3.4.2 EFEKTIVITA VAKCINACE U DOSPĚLÉ ZDRAVÉ POPULACE.....	48
3.4.3 EFEKTIVITA VAKCINACE U SENIORŮ	49
3.4.4 EFEKTIVITA VAKCINACE U DĚTÍ	50
4 Metodika.....	52
4.1 DESIGN STUDIE, AKTIVNÍ A PASIVNÍ FÁZE	52
4.2 HODNOCENÁ OČKOVACÍ LÁTKA	52
4.3 AKTIVNÍ FÁZE STUDIE – NÁBOR, RANDOMIZACE, ZASLEPENÍ, PODSKUPINA	53
4.4 OBDOBÍ SLEDOVÁNÍ – METODIKA SLEDOVÁNÍ CHŘIPCE PODOBNÝCH ONEMOCNĚNÍ, AKTIVNÍ A PASIVNÍ KONTAKT	57
4.5 METODIKA PROVEDENÍ ODBĚRU, SKLADOVÁNÍ A TRANSPORTU BIOLOGICKÉHO MATERIÁLU.....	58
4.6 METODIKA PROVEDENÍ LABORATORNÍCH VYŠETŘENÍ U PODSKUPINY, U OSOB S ILI	59
4.7 METODIKA HODNOCENÍ EFEKTIVITY VAKCINACE	60
4.8 METODIKA ANALÝZY ZÁKLADNÍCH DEMOGRAFICKÝCH DAT	62
4.9 METODIKA HODNOCENÍ REAKTOGENITY A BEZPEČNOSTI VAKCÍNY	62
4.10 METODIKA HODNOCENÍ IMUNOGENITY VAKCÍNY	63
5 Výsledky	65
5.1 DEMOGRAFICKÉ UKAZATELE, ZAŘAZENÍ, VYŘAZENÍ, ČR A FINSKO.....	65
5.2 EFEKTIVITA VAKCINACE PROTI KULTIVAČNĚ PROKÁZANÉ CHŘIPCE PRO KMENY ANTIGENNĚ SHODNÉ S KMENY VAKCINAČNÍMI	68
5.3 EFEKTIVITA VAKCINACE PROTI KULTIVAČNĚ PROKÁZANÉ CHŘIPCE A A/NEBO B PRO JAKÝKOLI KMEN	70
5.4 EFEKTIVITA VAKCINACE PROTI VÝSKYTU ILI (CHŘIPCE PODOBNÉMU ONEMOCNĚNÍ).....	70
5.5 EFEKTIVITA VAKCINACE V ČESKÉ REPUBLICE.....	71
5.6 HODNOCENÍ IMUNOGENITY.....	72
5.7 HODNOCENÍ REAKTOGENITY A BEZPEČNOSTI VAKCÍNY.....	75
6 Diskuze	76
6.1 DEMOGRAFICKÉ UKAZATELE VE SKUPINĚ FLUARIX X PLACEBO, DESIGN STUDIE	76

6.2 EFEKTIVITA VAKCINACE PROTI KULTIVAČNĚ PROKÁZANÉ INFLUENZE A A/NEBO B PRO KME- NY ANTIGENNĚ SHODNÉ S KMENY VAKCINAČNÍMI	79
6.3 EFEKTIVITA VAKCINACE PROTI KULTIVAČNĚ PROKÁZANÉ INFLUENZE A A/NEBO B PRO JAKÝKOLI KMEN	81
6.4 EFEKTIVITA VAKCINACE PROTI VÝSKYTU ILI (KLINICKÁ ÚČINNOST)	81
6.5 EFEKTIVITA VAKCINACE V ČR	82
6.6 SHRUTÍ EFEKTIVITY VAKCINACE.....	83
6.7 HODNOCENÍ IMUNOGENITY VAKCÍNY	86
6.8 HODNOCENÍ REAKTOGENITY A BEZPEČNOSTI VAKCÍNY.....	91
7 Závěr.....	93
7.1 HODNOCENÍ EFEKTIVITY VAKCINACE.....	93
7.2 HODNOCENÍ IMUNOGENITY VAKCÍNY	93
7.3 HODNOCENÍ REAKTOGENITY VAKCÍNY	93
7.4 SHRUTÍ	93
8 Odkazy.....	95
9 Seznam zkratk.....	109
10 Seznam publikovaných prací	110

1 Úvod

V závěru studia na lékařské fakultě jsem se rozmyšlela, kterému oboru se nadále věnovat. Učaroval mi svět bakterií a virů. Obdivovala jsem zejména, jak tyto jednoduché mikroskopické organismy dokáží velice ovlivnit jinak « tak silnou a neohroženou » lidskou civilizaci, měnit lidské osudy, vyvolat celosvětové pandemie onemocnění a významně tak zasáhnout do historie lidstva. V 6. ročníku lékařské fakulty jsem měla díky náhodnému setkání možnost poznat Prof. MUDr. Jiřího Berana, CSc., který mi nabídl spolupráci na nově připravovaném projektu týkajícím se hodnocení efektivity vakcinace proti chřipce - FluarixUS-004. V té době jsem se rozhodla věnovat prevenci infekčních onemocnění v podobě oboru hygiena a epidemiologie.

Na projektu FluarixUS-004 jsem se podílela od ukončení vysokoškolského studia od léta 2005. Nejdříve se jednalo o přípravování dílčí dokumentace, doladování praktické realizace studie či o schůzky s belgickými či českými zástupci společnosti GlaxoSmithKline Biologicals. V září začala praktická realizace studie. V průběhu aktivní fáze studie, která probíhala na Klinice infekčních onemocnění FNHK, spočíval můj úkol v zařazování subjektů do studie, v tomto roce jsem osobně zařadila do studie asi 2500 subjektů z celkových 6213 v průběhu dvou měsíců. V období sledování jsem se zabývala zejména kontrolou subjektů 14-21 dnů po začátku onemocnění a objektivním hodnocením jejich stavu. Celkem se jednalo o 660 osob. V případě přetrvávajících zdravotních problémů jsem indikovala základní vyšetření (RTG plic, vedlejších dutin nosních, sedimentaci erytrocytů, krevní obraz + diferenciální rozpočet). V případě zjištění patologického stavu byla indikována další terapie, nebo byl subjekt předán k léčbě na příslušné oddělení (např. plicní při záchytu pneumonie či ORL v případě výskytu komplikované sinusitidy). Součástí mé práce na této epidemiologické studii bylo i sledování závažných nežádoucích účinků a těhotenství vzniklých v průběhu celé studie u všech subjektů, jejich včasné hlášení sponzorovi studie, hodnocení kausálního vztahu, sledování závažných nežádoucích reakcí od počátku až do jejich ukončení. V průběhu této studie byla velmi nízká aktivita chřipkového viru a WHO nesprávně vybrala vakcinační kmen. Z výše uvedených důvodů nebylo v této sezóně dosaženo dostatečné efektivity vakcinace a studie byla s určitými změnami zopakována v chřipkové sezóně 2006/2007. V průběhu příprav jsem se aktivně podílela na vytváření české zdrojové dokumentace a školení lékařů. Po dobu aktivní a pasivní fáze studie byla moje úloha podobná jako v předchozím roce, tzn. zařazení přibližně 1400 subjektů do studie, kontrola a vyšetřování všech subjektů, které prodělaly chřipce podobné onemocnění, což bylo 733 osob v období od října 2006 do

dubna 2007, sledování, hlášení, hodnocení a uzavírání závažných nežádoucích účinků podle standardu daného SÚKL a Evropskou lékovou agenturou.

Díky práci na této studii jsem měla možnost seznámit se s principy provádění epidemiologických studií a věnovat se prevenci na první pohled možná nezajímavého onemocnění jako je chřipka. Měla jsem možnost podílet se na významném klinickém výzkumu v oblasti vakcinologie a spolupracovat s jednou z největších společností zabývajících se výrobou a výzkumem očkovacích látek GlaxoSmithKline Biologicals, za účasti významných českých specialistů, kteří mi byli ochotni poradit a předat své zkušenosti.

2 Cíle práce

Pro vlastní řešení problému jsem si na začátku stanovila jako cíl několik relativně praktických otázek, které se týkají očkování proti chřipce v mladé zdravé praceschopné populaci, a na které by měla provedená studie přinést odpověď.

I. Zhodnocení efektivity vakcinace

- 2.1.1 Nakolik chrání očkování proti chřipkovým virům, které jsou shodné s kmeny obsaženými ve vakcíně?
- 2.1.2 Nakolik chrání očkování proti chřipkovým virům vyskytujícím se v populaci během chřipkové sezóny (obsaženým i neobsaženým ve vakcíně)?
- 2.1.3 Nakolik chrání očkování proti klinicky vymezené jednotce označované « chřipce podobné onemocnění = « Influenza Like Illness » ?
- 2.1.4 Jaká je dle této studie efektivita očkování proti chřipce v ČR?

II. Zhodnocení imunogenity vakcíny

- 2.2.1 Je vakcína dostatečně imunogenní?

III. Zhodnocení bezpečnosti a reaktogenity vakcíny

- 2.3.1 Je vakcína bezpečná?
- 2.3.2 Nakolik je vakcína reaktogenní?

3 Literární vymezení problému

3.1 Chřipka

3.1.1 Chřipka – úvod

Chřipka neboli influenza je nejčastější lidské infekční onemocnění. Název influenza pochází z latinského jazyka (influx) a vycházel ze středověké představy, že chřipka má svůj původ ve vlivu hvězd. Ve Francii byl pro toto onemocnění používán termín «la grippe», což v překladu znamená třásti se. České slovo chřipka je podstatně mladší a jeho přesný původ není znám. Každým rokem postihne toto onemocnění asi 10% světové populace a v době pandemie až 40-50%. Na rozdíl od běžných virových infekcí horních cest dýchacích je chřipka závažným onemocněním, které je každým rokem příčinou úmrtí tisíců lidí na celém světě. Jen v USA podlehne každoročně chřipce a jejím komplikacím 10-90 tisíc osob (1). Chřipka je však stále považována nejen laickou, ale bohužel i odbornou veřejností za banální infekci. Chřipkou jsou nejčastěji postiženy děti školního věku, u školáků a předškoláků se každoročně attack rate pohybuje mezi 15-42% (2). U jinak zdravých osob probíhá toto onemocnění benigně, odlišná je situace u tzv. rizikových osob. Do této skupiny patří zejména osoby starší 65 let, osoby s chronickým onemocněním srdce a dýchacích cest a na druhé straně malé děti. Tito lidé jsou častěji postiženi bakteriálními komplikacemi, dochází k dekompenzaci základního onemocnění, častým hospitalizacím a úmrtím. U mladých zdravých osob způsobuje onemocnění chřipkou značné ekonomické ztráty v důsledku dlouhé pracovní neschopnosti.

3.1.2 Virus chřipky

Původcem onemocnění jsou chřipkové viry označované A, B, C. Přestože mělo toto onemocnění dlouhodobou historii, virus chřipky se podařilo izolovat až ve 30. letech 20. století. Dříve byl často tomuto onemocnění přičítán bakteriální původ – *Haemophilus influenzae*. Virus chřipky A poprvé izolovali v roce 1933 W. Smith, P. Laidlaw a C.H. Anders, virus chřipky B v roce 1939 T. Jr. Francis a virus chřipky C objevil R.M. Taylor v roce 1950. Jedná se o RNA viry čeledi *Orthomyxoviridae*, která obsahuje 4 rody – *virus Influenzy A*, *Influenzy B*, *Influenzy C* a *Thogoto virus* (3). Viry chřipky jsou pleomorfní, sférické nebo vláknité částice o průměru 80-120 nm (obr. 1). Základem viru je několik spirálově symetrických nukleokapsid, přičemž každá je tvořena segmentem jednoduché RNA šroubovice obklopené nukleoproteinem (NP- antigen). Reakce NP- antigenu se specifickými protilátkami

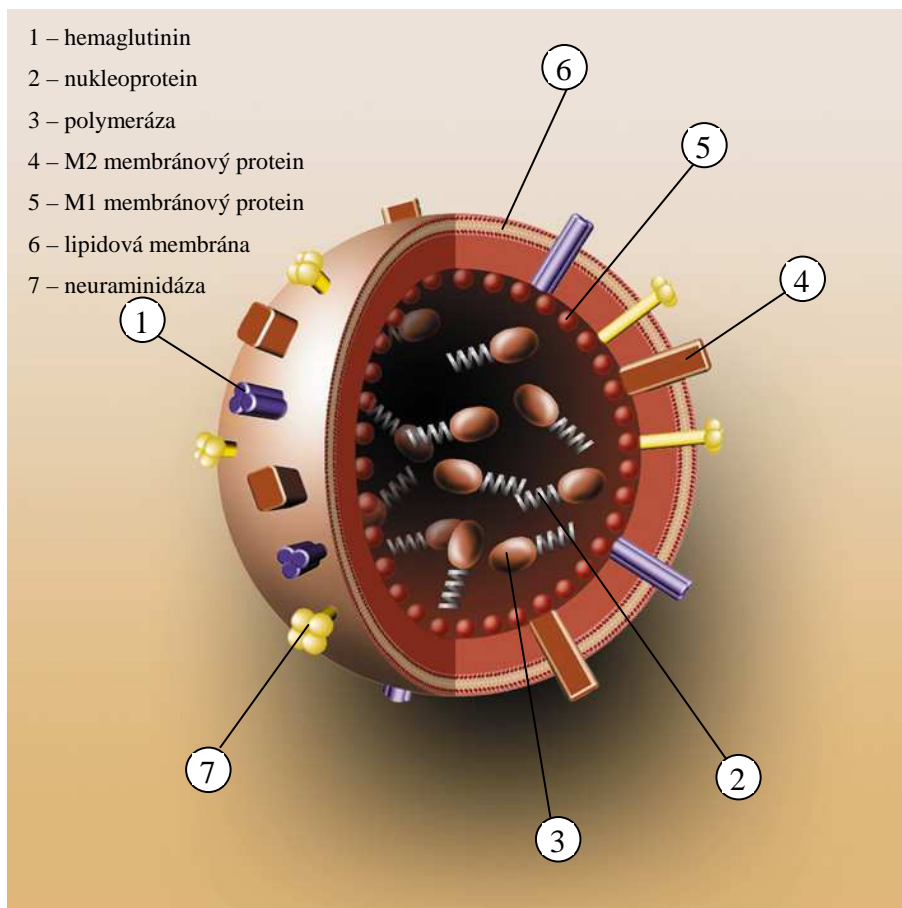
v průběhu komplement fixační reakce (KFR) umožňuje dělení chřipkových virů do 3 subtypů – A, B, C. Obal chřipkového viru je tvořen osmi koncentrickými vrstvami. Vnitřní vrstva je tvořena bílkovinou označovanou jako matrix (protein M). Vnější vrstvu tvoří lipidová membrána, kterou procházejí glykoproteinové antigeny hemagglutinin a neuraminidáza. Tyto zevní antigeny mají zásadní význam pro patogenezu chřipky, pro přesnou identifikaci virů v diagnostice i pro výrobu vakcín. Hemagglutinin byl pojmenován podle své schopnosti aglutinovat červené krvinky různých živočichů. Je asi 10 nm dlouhý a skládá se ze 2 polypeptidů. Vzhledem ke svému složení vypadá hemagglutinin jako trojhranolek. Strukturálně je tvořen trojicí naprosto shodných glykoproteinových podjednotek. Každá z těchto podjednotek je složena ze 2 polypeptidových řetězců označovaných HA1 a HA2. Hemagglutinin je zodpovědný za vazbu viru k receptorům na povrchu hostitelské buňky a fúzi virové a endozomální membrány při průniku virového genomu do buňky. Drobné mutace RNA, které mají za následek náhradu aminokyselin vedou k drobným antigenním změnám hemagglutininu. Zásadní změna struktury hemagglutininu způsobí tzv. antigenní shift. Neuraminidáza je lokalizována na povrchu viru mezi výběžky hemagglutininu. Jedná se o enzym, jehož antigenní struktura připomíná svým tvarem houby. Hlavička této houby je tvořena čtyřmi polokulovitými jednotkami, které jsou vzájemně spojeny disulfidickými můstky. Takto vytvořený tetramer je pak spojen s nožičkou houby, která je upevněna v obalu viru k M1 proteinu. Neuraminidáza má zásadní úlohu v průniku viru do buňky a v uvolňování virionů z hostitelské buňky. Má schopnost štěpit kyselinu N-acetylmuranovou (sialovou) a dále též glykoproteiny v hlenové vrstvě buňky. Tím je umožněn průnik do buňky za současného vyhnutí se nespecifickým chřipkovým inhibitorům. Neuraminidázu účinně blokují chřipková antivirotika druhé generace – oseltamivir a zanamivir. Vnitřní bílkovinná vrstva viru je označována jako M1 protein. Jeho funkcí je stabilizace virové částice a maturace a uvolnění virionu z hostitelské buňky. Součástí obalu viru je i protein M2. Jedná se o nejmenší transmembránový protein, který vytváří kanálek v membráně viru. M2 protein plní tedy funkci protonového kanálu, umožňuje acidifikaci vnitřních struktur viru, což vede v konečné fázi k uvolnění nukleokapsid do cytoplazmy. NP - protein a M1 a M2 jsou relativně neměnné. Podobné vnitřní antigeny (NP a M) mají i zvířecí chřipkové viry, liší se však typem hemagglutininu a neuraminidázy. Dodnes bylo popsáno celkem 16 typů hemagglutininu (H1-H16) a 9 typů neuraminidázy (N1-N9).

U lidí se uplatňuje hemagglutinin H1-H3 a neuraminidáza N1 a N2.

3.1.3 Antigenní shift a antigenní drift

Chřipkový virus vyniká značnou schopností procházet častými, bohužel však těžko kontrolovatelnými změnami. Tyto změny jsou zodpovědné za vznik rozsáhlých chřipkových epidemií a pandemií postihujících různě velkou část populace. Nejvíce podléhá změnám typ chřipky A. Do současnosti byly objeveny dva základní typy změn, v jejichž důsledku dochází k antigenní změně viru. Proti takto změněnému typu viru neexistují v populaci zpravidla protilátky a onemocnění postihne velkou část populace. Na základě rozsahu změny viru se tyto změny označují jako antigenní zlom (shift) a antigenní posun (drift). Antigenní shift vzniká, dojde-li k nahrazení části genetické informace, která kóduje povrchové glykoproteiny – hemaglutinin či neuraminidázu či obojí. Tato změna pravděpodobně vzniká genetickou rekombinací lidských a zvířecích virů. Ve třech ze čtyřech chřipkových pandemií 20. století došlo pravděpodobně ke kombinaci ptačích a humánních virů chřipky. Charakteristickým pro tuto změnu je náhlý vznik celosvětového nového viru, který se rychle šíří z kontinentu na kontinent a jelikož v populaci nejsou přítomné protilátky proti tomuto nově vzniklému viru, propuká obvykle v pandemii. Tato situace se opakuje přibližně každých 10-40 let. Antigenní shift se uplatňuje jen u chřipky typu A. Antigenní drift je mnohem častější, ale méně výrazná změna. Nedochozí k náhradě genetické informace, ale k mnohonásobným lokalizovaným změnám v oblasti genomu. Antigenní drift tedy vzniká z důvodu nedokonalé replikace viru v kombinaci s přirozenou selekcí nejvíce virulentních variant viru chřipky. Tato změna postihuje chřipku A i B a je příčinou pravidelných chřipkových epidemií. Antigenní drift způsobí, že mohou onemocnět i osoby, které prodělaly chřipkové onemocnění způsobené předchozím subtypem. Nepředvídatelné změny chřipkového viru velice komplikují přípravu očkovacích látek proti chřipce. Z výše uvedených údajů vyplývá potřeba velice kvalitní klasifikace názvosloví chřipkových virů. Z tohoto důvodu byl pod záštitou Světové zdravotnické organizace revidován systém názvosloví chřipkových virů. Nově zavedené názvosloví obsahuje: původního hostitele (člověk, pták, prase), geografický původ, číslo kmene a rok izolace. Za název do závorky je nutné uvést antigenní charakter hemaglutininu a neuraminidázy.

např. A/Praha/637/96 (H1N1)



Obr. 1: Virus chřipky (Lesná V, Beran J. Protichřipkové vakcíny. Remedica 2006; 16: 399-407).

3.1.4 Minulé a budoucí chřipkové pandemie

Onemocnění chřipkou provázelo lidstvo pravděpodobně odpradáвна. Přestože neexistují přesvědčivé údaje, že se jednalo skutečně o chřipku, můžeme na tuto nemoc usuzovat z údajů popisujících tyto epidemie. Jedná se zejména o hromadný výskyt onemocnění objevující se jen v určitém ročním období, velice rychle se šířící onemocnění, které postihne velkou část populace, na druhé straně je však svým průběhem benigní a trvá jen několik dní. Celá epidemie trvala obvykle jen několik týdnů. V dochovalých spisech je však možno nalézt i informace popisující zhoubné epidemie tohoto onemocnění. Takovouto epidemii popsal např. Hippokrates v Athénách v roce 412 př. n. l. Jak již bylo řečeno z období starověku a středověku se dochovaly jen velmi sporé údaje, podle kterých se domníváme, že šlo o toto onemocnění. Od roku 1173 do roku 1875 prošlo světem asi 299 epidemií chřipky, tz. tedy skoro každé 3 roky. První podrobně popsaná typická pandemie chřipky měla svůj původ v Asii v létě v roce 1580. Z tohoto kontinentu se rozšířila nejprve do Afriky a odtud poté do Evropy a Ameriky. V průběhu 18. a 19. století prošlo světem několik různě vážných

pandemií chřipky, shodně je možno říci, že toto onemocnění vždy přišlo z východu z Číny přes Rusko. V průběhu 20. století bylo lidstvo postiženo pandemií chřipky celkem čtyřikrát. Pandemie chřipky, která prošla světem mezi roky 1918-1920, označovaná též jako španělská chřipka či «španělka» je považována za nejstrašnější chřipkovou pandemii. Waring v roce 1971 označil tuto pandemii za největší medicínský holocaust. Toto onemocnění bylo způsobeno virem chřipky typu A H1N1, původně zřejmě prasečí, a usmrtilo 20-40 miliónů osob (4). Tato pandemie měla svůj původ pravděpodobně v Číně, odkud se díky hojné migraci z důvodu hledání zaměstnání rozšířila do Spojených Států Amerických a odtud poté díky americkým vojákům na evropský kontinent, v dubnu roku 1918 postihla značně Itálii a Španělsko. Odtud zřejmě pochází označení «španělka». Ve stejném roce nešetřila ani Velkou Británií a střední Evropu včetně českých zemí. Zároveň byly zaznamenány údaje o druhé vlně chřipky, která postihla Čínu. Do Evropy a do Spojených Států Amerických dorazila v létě 1919. Vyznačovala se až 10x vyšší úmrtností s attack rate až 50%. Postihovala hlavně mladé a zdravé osoby ve věku 20-40 let, které umíraly na těžké zápalý plic. Šíření pandemie velice výrazně napomohla právě probíhající první světová válka, ruská revoluce, nedostatek potravy a špatné sociální podmínky. Z výše uvedených důvodů je zřejmé, že údaje o počtu obětí této pandemie jsou zajisté značně podhodnocené. Pandemický virus se podařilo identifikovat až v roce 1997 J. K. Taubenbergerovi a A.H. Redové z plicní tkáně vojáka, který zemřel v roce 1918 na pneumonii. Jednalo se o virus A/South Carolina/1/18/H1N1. Následovalo mezipandemické 39leté období, které bylo charakterizováno jen epidemickým výskytem chřipky. Další pandemie chřipky se přihlásila o slovo v roce 1957 a trvala dva roky. Byla způsobena virem H2N2, který měl vlastnosti jak humánního, tak i ptačího chřipkového viru a byl zřejmě geneticky nakombinován ve zvířecím hostiteli, který měl receptory pro oba typy viru. Jednalo se zřejmě o prase domácí. Tato pandemie vznikla opět v Číně, proto též její název «asijská chřipka». Virus se rychle rozšířil na jižní a severní polokouli. Tato pandemie postihla asi 40% světového obyvatelstva, nejčastěji byly postiženy děti. Celkově si vyžádala asi 1-2 milióny obětí. Třetí pandemie 20. století se objevila opět v Číně v roce 1968 a je pro svůj směr šíření označovaná jako «Hongkongská chřipka». Onemocnění se z Číny rozšířilo do Hongkongu, na Taiwan, Filipíny a do Vietnamu. Dále potom do Indie, Íránu, Austrálie a do USA. Do Evropy, Afriky, Jižní Ameriky a Japonska se pandemie rozšířila v roce 1969. Průběh onemocnění byl mírnější než u dvou předchozích pandemií. Důvodem se zdá být již existující imunita proti antigenu N2 neuraminidáze, který se vyskytoval v průběhu předchozí pandemie. Svůj podíl na mírnějším průběhu sehrála i vyšší dostupnost penicilinových a makrolidových antibiotik. Poslední pandemie začala v květnu 1977 v čínské provincii, odkud se rozšířila na Taiwan, Filipíny, a přes Sibiř do centrálního Ruska. V zimě 1978 postihla již celou Evropu, střední

východ, Japonsko, USA a v letních měsících Střední a Jižní Ameriku, Austrálii a Nový Zéland. Onemocnění postihlo zejména mladší osoby. V současné době se v lidské populaci vyskytují dva typy chřipkového kmene typu A, a to H1N1 a H3N2. Nyní není možno přesně určit, kdy se objeví nová pandemie chřipky a jaký typ viru ji způsobí. Nedojde-li k účinnému zásahu, způsobí příští pandemie chřipky dle odhadů jen ve Spojených Státech Amerických 89-207 tisíc úmrtí, 317 – 734 tisíc hospitalizací a bude nutno ambulantně ošetřit desítky miliónů osob (5). Ekonomický dopad pandemie by byl obrovský. Možným kandidátem na budoucí zdroj pandemie se zdá být některý z ptačích chřipkových virů. Vodní ptáci a zejména divoké kachny žijící v Číně představují hlavního hostitele chřipkového viru. Virus se u těchto živočichů nachází v zažívacím traktu a je vylučován stolicí. Onemocnění u těchto živočichů probíhá zpravidla asymptomaticky. Virus vyloučený trusem pak dále kontaminuje vody řek a jezer a tímto způsobem se nákaza šíří na další zejména migrující ptáky, kteří onemocnění přenesou na domácí drůbež. Jak se tedy ptačím virem nakazí člověk? V současné době existují dvě základní teorie. První teorie vychází z předpokladu přímého přenosu ptačí chřipky na člověka. Tento přenos je však značně znesnadněn skutečností, že v epiteliálních buňkách lidské průdušnice chybí receptory pro virus ptačí chřipky. Druhá teorie vychází z představy existence hostitele - prasete, u kterého dojde ke koinfekci lidským a ptačím virem chřipky zároveň, jelikož tento živočich obsahuje receptory jak pro lidské, tak pro ptačí viry chřipky. V respiračním traktu prasete poté dojde ke genetické rekombinaci virů, vzniká virus, který je vysoce patogenní pro člověka. Ideálním místem pro vznik pandemických virů se zdá být právě Čína, jelikož zde ve velice těsné blízkosti žijí divoké kachny, domácí drůbež, prasata a lidé.

Objevení se vysoce patogenního kmene H5N1 v Asii v roce 1997 značně zvýšilo zájem o potenciální vznik pandemie a vedlo k vysoké úrovni přípravy pro případ, že by tato eventualita skutečně nastala. Vůbec poprvé zde došlo k přímému přenosu ptačího viru z nakažené drůbeže na lidského jedince bez přítomnosti mezihostitele. Z roku 2004 pocházejí první publikace popisující interhumální přenos onemocnění. Dvě základní opatření by mohla pomoci pandemii předejít či značně snížit závažnost již vzniklé pandemie chřipky. Jedná se o očkování a užití antivirotik. V souvislosti s touto možností vytvořila řada zemí Národní pandemický plán. V současné době je většina aktivit zabývajících se vývojem vakcín zaměřena na virus H5N1. Příští chřipková pandemie však může být způsobena úplně jiným typem viru vzniklým zkřížením genetické informace viru ptačí a humánní chřipky. Poté, co se objevily ptačí chřipkové viry, bylo učiněno několik pokusů o vytvoření vakcín proti těmto kmenům. Studie zabývající se inaktivovanými vakcínami proti H9N2 a H5N1 subtypům ukázaly, že tyto vakcíny jsou jen velice slabě imunogenní ve srovnání s epidemickými kmeny

lidské chřipky H1N1 a H3N2. Aby například bylo dosaženo dostatečné hladiny neutralizačních protilátek, musí být inaktivovaná vakcína proti subtypu ptačí chřipky podána ve dvou dávkách a musí obsahovat adjuvans (6-11). Slibnou se zdá být inaktivovaná adjuvantní vakcína proti H5N1 firmy Novartis, která je v současné době ve fázi klinického zkoušení.

3.1.5 Diagnostika chřipky

Laboratorní diagnostika chřipky je velice důležitá nejen pro surveillance tohoto onemocnění, ale v poslední době nabývá na významu i pro včasnou kauzální léčbu pacienta. V referenčních laboratořích se nejčastěji používá přímá izolace viru z výplachu nosohltanu či z materiálu, který se získá setřením zadní stěny pharyngu vatovým tampónem. Stejným způsobem je možno provést i stěr z nosní sliznice. Konec tampónu se pak zalomí do lahvičky s transportním médiem. Vzorek je nutno uchovávat při teplotě do +4 °C a transportovat co nejdříve do laboratoře. V laboratoři je virem inokulována příslušná tkáňová kultura, nebo je virus naočkován do amniového vaku kuřecího embrya. Nevýhodou této vyšetřovací metody je nutnost odběru materiálu do 3 dnů od počátku onemocnění a dostupnost výsledků až za několik dní. Důležitou součástí diagnostiky chřipky jsou serologické testy sledující vzestup titrů protilátek s časovým odstupem 14-21 dní. Pro toto vyšetření je třeba odebrat plnou venózní krev. Stanovení titru protilátek se provádí metodou komplement fixační reakce či testem inhibice hemaglutinace. Na výsledek vyšetření je opět nutno počkat několik dní. V dnešní době existují i tzv. rychlé diagnostické metody, mezi které patří například průkaz viru elektronovou mikroskopií, ELISOU, imunofluorescenční reakcí či PCR. Výsledek těchto testů je k dispozici za 6-10 hodin. Hitem posledních let jsou tzv. expresní metody, které umožní znát výsledek testu za 10-30 minut. Tyto testy nalézají své uplatnění např. v ordinaci praktických lékařů, kdy je nutno co nejrychleji diagnostikovat chřipku, aby u rizikových osob mohla být nasazena včas kauzální terapie protichřipkovými antiviroty. Do této skupiny testů patří např. Quick View či Directigen. Nevýhodou je však vysoká cena a skutečnost, že pojišťovna tato vyšetření nehradí.

3.1.6 Patogeneze, klinický obraz a komplikace chřipky

Chřipce je přičítáno asi 10-20% z celkového počtu respiračních nákaz. Jedná se o onemocnění vysoce nakažlivé, infekční dávka viru je velice nízká, inkubační doba je zpravidla 18-72 hodin. Chřipkou typu A se člověk nakazí nejčastěji od nemocných lidí, zřídka mohou nákazu

přenést vepří či ptáci. Onemocnění chřipkou B je výlučně humánní záležitostí. Nákaza se přenáší aerogenní cestou drobnými kapénkami, může se uplatnit i nepřímý přenos kontaminovanými předměty. Infekce chřipkou začíná na sliznicích horních cest dýchacích, zejména v průdušnici. Virus zde proniká do buněk řasinkového epitelu a replikuje se. Replikace viru se skládá z několika fází:

- Adsorbce virionu na povrch buňky
- Průnik virionu do buňky
- Destrukce virových proteinových obalů a obnažení genomu
- Replikace virových genomů
- Pozdní transkripce a translace vedoucí k tvorbě virových strukturálních proteinů
- Maturace a uvolnění virových partikulí z hostitelské buňky

V tomto procesu se výrazně uplatňují glykoproteinové antigeny hemaglutinin a neuraminidáza. Replikace chřipkového viru je velice rychlá, trvá asi jen čtyři hodiny. Viry opustí hostitelskou buňku, napadají okolní buňky. Hostitelské buňky odumírají. Právě tento rozpad buněk je zřejmě zodpovědný za vznik horečky a dalších příznaků onemocnění chřipkou. Množení chřipkového viru vede v epitelu horních cest dýchacích k difúznímu zánětu, k překrvení, otoku až destrukci sliznic a ztrátě řasinek respiračního epitelu. V období hojení však dochází k rychlé regeneraci epitelu. Nástup onemocnění je velice rychlý. Mezi základní příznaky patří rychle stoupající horečka, v úvodní fázi onemocnění často doprovázená třesavkou a zimnicí, bolest hlavy, myalgie a výrazná únava. Současně se objevuje bolest v krku, pocit ucpaného nosu, dráždivý bolestivý kašel z postižení průdušnice, který často po několika dnech přechází v kašel produktivní. U malých dětí bývá často bolest břicha, nechutenství, zvracení, řídká stolice a lehké zduření krčních uzlin. Vzhledem k vysoké horečce se mohou vyskytnout febrilní křeče. Příznaky jako bolest v krku, kašel či bolest svalů jsou u dětí méně časté. Při nekomplikovaném průběhu trvá chřipka 7-10 dní, únava a malátnost však velice často přetrvávají i několik týdnů.

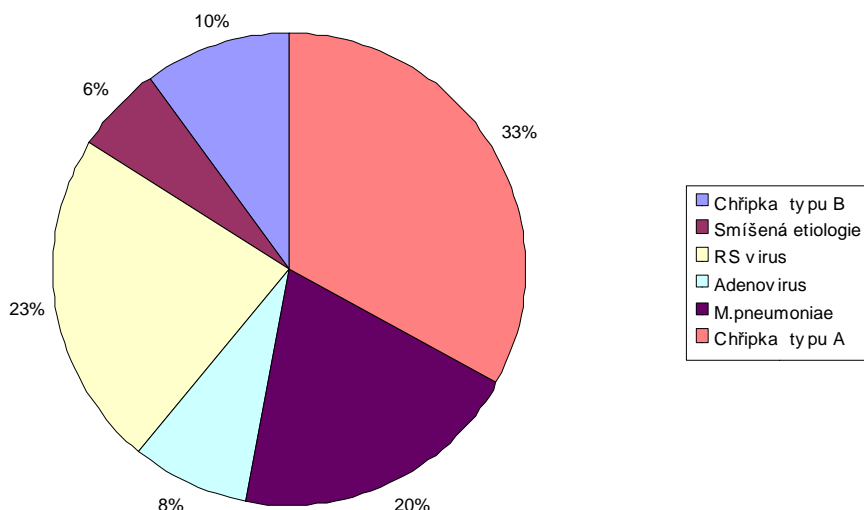
Chřipka je onemocnění, které často vede k hospitalizacím či úmrtím. Jedná se buď o úmrtí způsobené komplikací chřipky či celkovou dekompenzací základního onemocnění v důsledku napadení chřipkovým virem. Pravá příčina úmrtí však často není objasněna. Komplikace chřipky postihují nejčastěji tzv. rizikové osoby. Jedná se zejména osoby starší 65 let, osoby s chronickou obstrukční chorobou plic, cystickou fibrózou, bronchiálním astmatem, kardiaky, osoby s dekompenzovaným diabetem, jaterní cirhózou, sníženou funkcí ledvin, neutropenií, maligními procesy či osoby imunosuprimované. Na druhé straně chřipka ohrožuje svými komplikacemi těhotné ženy ve 2. a 3. trimestru a malé děti. Nejčastější komplikací chřipky je

zápal plic – pneumonie. Může se jednat o primárně virový zánět plic či o bakteriální superinfekci, která využije oslabení organismu chřipkou, zejména omezení funkce řasinkového epitelu horních cest dýchacích a «nasedne» na chřipkové onemocnění. Původcem této sekundární bakteriální pneumonie je často *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Nebezpečnou může být zejména stafylokoková pneumonie komplikovaná výskytem plicních abscesů. Vzácně se může vyskytnout poškození centrálního nervového systému – encefalitida či demyelinizační proces, který nastupuje několik týdnů po uzdravení. Chřipkový virus může též napadnout srdeční svalovinu a vyvolat myokarditidu. Na základě studií bylo zjištěno, že 43% pacientů léčených pro chřipku má prokazatelné změny na EKG (abnormality vlny T, elevace ST úseku), toto číslo je mnohem vyšší u pacientů hospitalizovaných pro chřipkové komplikace, zde se jedná až o 81% (12). Velice často dochází u pacientů se základním onemocněním k dekompenzaci srdečního selhání a následnému úmrtí. Mezi nejčastější komplikace u dětí patří otitida, laryngitida, krup a též pneumonie. U větších dětí je možno se po onemocnění chřipkou setkat s myozitidou. Jedná se zejména o postižení velkých svalů dolních končetin, popřípadě svalů zádových. V extrémním případě může dojít až k rhabdomyolýze s myoglobinurií. Závažnou neurologickou komplikací, která doprovází respirační virová onemocnění je Reyeův syndrom. Onemocnění postihuje děti ve věku 5-14 let, projeví se za několik dní po prodělané infekci letargií, deliriem a křečemi. V laboratorním nálezu je možno prokázat zvýšené jaterní transaminázy a vysokou hladinu amoniaku v krvi. Onemocnění často progreduje do edému mozku a kómatu, končí často smrtí. Výskyt Reyeova syndromu je často dáván do souvislosti s užíváním derivátů kyseliny acetylsalicylové při horečnaté infekci. Z tohoto důvodu je vhodné snižovat horečku u dětí jinými antipyretiky, např. paracetamolem či ibuprofenem. Toxický šok vyskytující se u mladých jedinců v průběhu onemocnění chřipkou je závažná komplikace. Předpokládá se, že chřipkový virus ovlivní kolonizaci a replikaci stafylokoků, které produkují toxin. V průběhu chřipkové sezóny 2003/2004, během níž dominovala driftová varianta viru A/Fujian/411/2002, došlo k výraznému nárůstu komplikací chřipky a mortality v dětském věku (13, 14). Ve skupině 153 úmrtí spojených s onemocněním chřipkou u pacientů mladších 18 let byl průměrný věk 3 roky. 47% zemřelých dětí bylo před onemocněním chřipkou zcela zdrávo. Nejvyšší mortalita byla u dětí mladších 6 měsíců. Nejčastěji stanovenou diagnózou před smrtí byla pneumonie (49%), sepse či šok (34%), laryngotracheobronchitida či krup (20%), diseminovaná intravaskulární koagulace (12%), bronchiolitida (8%) a encefalopatie (6%). Ze 102 bakteriálních vyšetření byla prokázána koinfekce bakteriemi ve 24%, nejčastěji byl vykultivován *Staphylococcus aureus*, často rezistentní k meticilinu. Tato zjištění vedla Advisory Committee on Immunization Practices k přehodnocení doporučení vakcinace proti

chřipce v dětském věku. Je velice podstatné podotknout, že ne každé onemocnění projevující se bolestí v krku, kašlem, horečkou či rýmou je chřipka. Aby došlo k odlišení mírnějších virových onemocnění «z nachlazení» (v angličtině common cold) od závažnějších respiračních nákaz, jako je např. chřipka, byl v ČR zaveden pojem ILI (Influenza Like Illness) pro chřipce podobná onemocnění. Je nutné poznamenat, že chlad může být sice provokujícím faktorem, nikoliv však etiologickým činitelem. Chřipce podobné onemocnění je charakterizováno horečkou 38° C a vyšší, doprovázenou bolestí v krku, kašlem či bolestí svalů. Pokud pacient nesplňuje tato kritéria, je jeho onemocnění zařazeno do akutních respiračních onemocnění (ARI). ARI se vyskytují již od podzimních měsíců a jsou často způsobovány rhinoviry, coronaviry a RS viry. ILI (Influenza Like Illness) se vyskytují od konce ledna a korespondují s výskytem skutečné chřipky. Chřipka je tedy typicky sezónní onemocnění, vyskytující se zejména v zimních a jarních měsících. Graf 1 ukazuje výskyt ARI v průběhu několika let, podíl některých nebakteriálních agens na struktuře akutních respiračních infekcí v sezóně 2004/2005 uvádí graf 2 (15).



Graf 1: Výskyt ARI v ČR v letech 2002-2006 (Data ze SZÚ Praha).



Graf 2: Podíl některých nebakteriálních agens na struktuře akutních respiračních infekcí v sezóně 2004/2005 (15).

3.1.7 Terapie chřipky

Terapie nekomplikované chřipky je jen symptomatická, závislá vždy na věku nemocného. Horečku je možno snižovat preparáty obsahujícími paracetamol, kyselinu acetylsalicylovou či ibuprofen. U dětí do 12 let se nedoporučují léky obsahující kyselinu acetylsalicylovou, jelikož zde hrozí riziko vzniku Reyeova syndromu. Horečku pomohou též snížit studené zábaly. Suchý dráždivý kašel je možno tlumit antitusiky, v dětském věku kapkami neobsahujícími účinnou látku kodein. Přechází-li suchý kašel v kašel produktivní, jsou doporučována expektorancia a mukolytika. Zejména dětem v kojeneckém věku je nutno v průběhu onemocnění odsávat nosní sekret, jelikož děti v tomto věku nedokáží smrkat a nemají dobře vyvinutý kýchací reflex. Pro dekonjesci zduřené a překrvené nosní sliznice je možno použít nosní kapky. Součástí léčby je samozřejmě klid na lůžku, podávání dostatečného množství nápojů a vitamínu C. Nekomplikovaná chřipka nevyžaduje terapii antibiotiky. Antibiotickou terapii je však vhodné použít při výskytu bakteriálních komplikací jako je např. otitida či pneumonie. Chřipku je možno léčit i kausálně podáním tzv. protichřipkových antivirotik. Terapii je však nutno zahájit během 48 hodin od počátku onemocnění a je indikována jen ve speciálních případech, viz níže.

3.1.8 Epidemiologie chřipky

Chřipka patří stále mezi závažná infekční virová onemocnění, které má na svědomí každoročně 250-500000 úmrtí po celém světě. Jedná se o onemocnění s poměrně stálým klinickým obrazem a jasnými epidemiologickými charakteristikami. Etiologickým agens je

virus šířící se vzdušnou cestou od nemocných osob drobnými kapénkami. Kromě tohoto přímého přenosu se může uplatnit i přenos nepřímý kontaktem s kontaminovanými předměty např. použitý ručník, kapesník, dětská hračka. Tato cesta přenosu se uplatňuje méně často, zejména v dětském věku. Virus chřipky je schopen přežít při pokojové teplotě i několik dní. Infekční dávka chřipkového viru je velice nízká, infekciozita vysoká. Inkubační doba je zpravidla krátká 18-72 hodin. Dospělí vylučují virus již 1-2 dny před objevením se příznaků, maxima dosahují za 48 hodin, poté dalších 3-5 dní. U dětí a imunokomprimovaných osob je vylučování chřipkového viru podstatně delší, až 14 dní. Nosičství chřipkového viru nebylo zjištěno. Výjimečně byl zaznamenán transplacentární přenos viru. Typická pro chřipku je sezónnost výskytu. Respirační nákazy se vyskytují od konce října do dubna následujícího roku. Onemocnění chřipkou se vyskytuje v ČR každoročně po dobu asi 8 týdnů od ledna do dubna. Výskyt v chladném období roku souvisí se shromažďováním osob v uzavřených místnostech, sníženým větráním, i skutečností, že virus přežívá déle při nižší teplotě a vyšší vlhkosti. Vdechování chladného vzduchu v období zimních měsíců snižuje aktivitu řasinkového epitelu dýchacích cest, což usnadňuje přichycení chřipkového viru. Na jižní polokouli se chřipka vyskytuje od května do září. V tropickém pásmu je možno se s chřipkovým virem potkat celoročně, nejčastěji však v období dešťů. Onemocnění se šíří explozivně. V jednom kraji ČR trvá epidemie chřipky 2-3 týdny, v celé ČR 6-8 týdnů a zasáhne 10-30% populace. V první vlně jsou nejčastěji postiženy děti školního a předškolního věku, které přenášejí toto onemocnění dále na ostatní členy rodiny, zejména na rizikové skupiny osob. Nejvíce komplikací se vyskytuje ve skupině malých dětí 0-5 let a osob starších 65 let. Chřipková epidemie končí místně za 5-6 týdnů. Chřipka typu A je zodpovědná za pandemie a každoroční epidemie na severní polokouli. Chřipce typu B jsou přičítány spíše epidemie místní. Chřipka typu C probíhá jako onemocnění z nachlazení. Aktivita chřipkového viru je rok od roku různá, chřipkové epidemie se objevují v zemích mírného pásma za 1-3 roky. V současné době od roku 1977 kolují celosvětově dva typy chřipkového viru typu A H1N1 a H3N2. Infekce H3N2 je závažnější. Např. v chřipkové sezóně 2004/2005 onemocnělo ARI dle SZÚ 1552000 osob, podíl chřipky byl 33%, což znamená 512000. Naopak sezóna 2005/2006 byla co do výskytu chřipce podobných onemocnění slabší. Na této skutečnosti se podílela zejména extra teplá zima. Situaci však zkomplikoval špatný výběr vakcinačního kmene typu B vybraný WHO pro tuto sezónu. Chřipková epidemie je v ČR definována jako stav, kdy je zaznamenán počet akutních respiračních onemocnění vyšší než 2000/100000 v postižené oblasti zejména v zimních měsících. Naopak v Anglii je vyhlášení chřipkové epidemie podmíněno počtem lékařských prohlídek. Přesáhne-li počet lékařských prohlídek z důvodu ARI 400/100000, jedná se o epidemii chřipky. V USA hovoří o epidemii

chřipky, přesáhne-li úmrtnost spojená s chřipkou a jejími komplikacemi 7,5% celkové úmrtnosti. Každoroční epidemie chřipky jsou předmětem bedlivého sledování a původce je laboratorně ověřován.

3.1.9 Surveillance chřipky

Surveillance chřipky představuje jednu z neúčinnějších metod kontroly celosvětového šíření chřipky. Důležité je zejména získávání epidemiologických dat týkajících se nemoci, úmrtnosti, výsledků virologických vyšetření, zejména identifikace viru a serologických dat. Potřeba neustálého sledování chřipky vychází zejména z faktu, že chřipkový virus podléhá neustálým špatně předvídatelným změnám. První základy chřipkové surveillance byly položeny WHO již v roce 1948. Od této doby je WHO zodpovědná za surveillance onemocnění. Součástí spletité sítě, která se podílí na kontrole chřipky jsou chřipkové laboratoře v jednotlivých zemích, národní chřipková centra a mezinárodní referenční centra pro chřipku. Mezinárodní referenční centra jsou 4, v Atlantě (Spojené Státy Americké), v Londýně (Velká Británie), v Melbourne (Austrálie) a v Tokiu (Japonsko). Centrum sledující výskyt zvířecích chřipkových virů se nachází v Memphisu (Spojené Státy Americké). Úkolem těchto center je uchovávat různé kmeny chřipkových virů a rozvíjet techniky k porovnání jednotlivých typů viru. Jsou též vybavena pro přechovávání a výzkum možných pandemických virů. Národní chřipková centra sledují aktivitu chřipky a ILI (chřipce podobných onemocnění). Jejich laboratoře provádějí izolaci viru na vaječných či tkáňových kulturách. Součástí diagnostiky je též přesná identifikace viru. Některé laboratoře provádějí též serologická vyšetření, rychlé a expresní diagnostické metody. Národní centra hlásí výsledky pravidelně jednomu z mezinárodních referenčních center, kam též posílají izoláty k dalšímu genetickému a antigennímu porovnání. Cílem surveillance chřipky je v první řadě získávání informací o aktuálních cirkulujících chřipkových kmenech, sledování nemoci, úmrtnosti na chřipku, časná detekce nových subtypů viru jako možných kandidátů pro vznik pandemie a výběr vakcinačního kmene pro výrobu efektivní vakcíny na další chřipkovou sezónu. Síť EUROGROG byla zřízena v roce 1984 a slouží jako rychlý informační systém se zaměřením na chřipku mezi jednotlivými zeměmi. Síť spojuje 27 národních center Evropy, které si vyměňují informace týkající se chřipky a ostatních respiračních virů v Evropě. Informace jsou zpracovávány v Paříži a poté distribuovány do ostatních zemí. Další evropskou organizací snažící se sjednotit snahy o dohled na chřipkou je European Scientific Working Group of Influenza (ESWI). Organizuje studie k objasnění cirkulace chřipky v populaci a k hodnocení benefitu vakcinace. Národní referenční laboratoř pro chřipku se sídlem v Praze se těmito programy

účastní. Do systému hlášení výskytu chřipky v Evropě a identifikaci kmenů je zapojena i Česká republika v rámci European Influenza Surveillance Scheme (EISS). Systém FluNet (www.who.int) obsahuje mapy a grafy aktuální chřipkové sezóny, týdenní hlášení participujících zemí i shrnutí minulé sezóny. Tento systém pracuje pod patronátem WHO ve spolupráci s Ústavem pro lékařský výzkum a zdraví v Paříži. Údaje o výskytu chřipky jsou v jednotlivých zemích získávány různými způsoby. V řadě zemí je uplatňován tzv. sentinelový systém. Spočívá v získávání incidence chřipky od vybraných praktických lékařů. Mezi zdroje vypovídající o chřipkové aktivitě patří např. počet pracovních neschopností, počet hospitalizací pro ARI, množství volně prodejných přípravků k tlumení příznaků chřipky. Ve Francii pracují dvě národní referenční centra pro chřipku (Paříž, Lyon), údaje jsou získávány sentinelovým způsobem od 1 % praktických lékařů. Údaje týkající se úmrtnosti, pracovních neschopností, hospitalizací a návštěv pohotovostí jsou též zpracovávány. V USA jsou údaje týkající se chřipky získávány od cca 1400 rodinných lékařů, ti hlásí počty lékařských vyšetření. CDC (Centrum pro kontrolu léčiv) jsou pak zasílány vzorky k virologickému vyšetření. Součástí systému je i hlášení izolátů z laboratoří a úmrtnosti na chřipku. Ve Velké Británii a Německu jsou též využívány sentinelové systémy hlášení. Ve Velké Británii je dále sledována úmrtnost na ARI a počet hospitalizovaných v londýnských nemocnicích pro chřipkové komplikace.

3.2 Očkovací látky proti chřipce

3.2.1 Historie

Očkování představuje v současné době nejúčinnější možnost prevence proti tomuto onemocnění. Díky poznání a identifikaci etiologických agens způsobujících epidemie bylo možno připravit očkovací látky proti chřipce. Ve 40. letech 20. století byly publikovány Salkem, Francisem, Pearsonem a spolupracovníky práce týkající se celosvětově prvního použití monovalentní inaktivované vakcíny proti chřipce, při němž byl virus získán pomnožením na kuřecích zárodcích. Tyto očkovací látky byly použity jen u vybraných skupin osob. V bývalé ČSR bylo připraveno též několik typů chřipkových vakcín. První zprávy pochází od Gallia, který v roce 1956 zpracoval přehled etiologie, epidemiologie a laboratorní diagnostiku chřipky. Jednalo se o vakcínu vyrobenou metodou absorpce na embryonální erythrocyty. Nevýhodou inaktivované celovirionové očkovací látky však byla značná reaktogenita. V 60. letech byla v ČSR používána československá vakcína Adinvira. Ta obsahovala mnohem méně balastních látek díky přípravě zonální ultracentrifugací. Přesto tato vakcína vykazovala i přes intramuskulární podání značnou reaktogenitu. Uplatnění však našla ve formě intranasální aplikace. Mezi další očkovací látky používané v ČSSR patřila v 70. letech celovirionová čištěná vakcína Purinvira a slovenská štěpená vakcína Subinvira.

3.2.2 Současné typy očkovacích látek

V současné době existují tři základní typy očkovacích látek.

1. Inaktivovaná celovirionová trivalentní vakcína

Tato očkovací látka obsahuje celý inaktivovaný virus. Vyznačuje se dobrou imunogenitou, ale také značnou reaktogenitou, za kterou je zodpovědný lipidový obal. V České republice není v současné době k dispozici.

2. Inaktivovaná štěpená «split» trivalentní vakcína

Vakcína je vyrobena z inaktivovaných virových částic, které jsou rozštěpány a poté frakcionovány, reaktogenní lipidy jsou u tohoto typu vakcíny odstraněny. Vyznačuje se nízkou reaktogenitou a vysokou imunogenitou. Je to jeden z nejvíce vyráběných, distribuovaných a aplikovaných typů protichřipkových vakcín.

3. Inaktivovaná subjednotková trivalentní vakcína

Obsahuje pouze antigeny hemagglutinin a neuraminidázu, které jsou odděleny od nukleoproteinu i obalu viru. U tohoto typu vakcíny je zjišťována nízká reaktogenita.

Ve Spojených Státech Amerických se nyní běžně používá živá atenuovaná vakcína proti chřipce, podává se nazálně. Vakcína je určena pro zdravé osoby od 5-49 let (2).

3.2.3 Výroba vakcíny, výběr vakcinačního kmene

Vzhledem k tomu, že se při chřipkových epidemiích často vyskytují dva typy viru chřipky A a ojediněle typ chřipky B, bylo doporučeno WHO používat trivalentní vakcíny se dvěma subtypy viru A a jedním subtypem viru chřipky B. Výběr je každoročně prováděn WHO, zvlášť pro severní a zvlášť pro jižní polokouli. Jedná se o kmeny příbuzné těm, které způsobovaly onemocnění nejčastěji v předchozím roce. Informaci o vhodných kmenech je třeba výrobcům vakcín dodat šest až devět měsíců před distribucí. Očkovací látky se získávají z vysoce čištěných kmenů chřipky pomnožením na alantoidní tekutině kuřecích embryí. Inaktivace se provádí formalinem či B-propionlaktonem. Koncentrace antigenu vakcíny se zajišťuje před i po inaktivaci vysokoobrátkovou centrifugací. Každá dávka očkovací látky obsahuje v 0,5 ml 15 μ g antigenu od každého ze tří typů pro daný rok zvolených virů, celkově tedy 45 μ g antigenu. Pro chřipkovou sezónu 2006/2007 byly WHO doporučeny pro severní polokouli následující typy chřipkového viru:

1. A/New Caledonia/20/99/ (H1N1) – like virus 15 μ g
2. A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) – like virus
(A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) a A/Hiroshima/52/2005): 15 μ g
3. 8/Malaysia/2506/2004 – like virus (B/Malaysia/2506/2004 virus a B/Ohio/1/2005):
15 μ g

Přehled očkovacích látek dostupných v ČR uvádí tab.1.

Tab. 1: Přehled očkovacích látek dostupných v ČR

Obchodní název	Typ očkovací látky	Výrobce	Věk dítěte
Begrivac	štěpená	Novartis	od 6 měsíců
Influvac	subjednotková	SolvayPharmaceuticals	od 6 měsíců
Fluad	subjednotková, nové ad- juvans	Novartis	starší 65 let
Fluarix	štěpená	GlaxoSmithKline	od 6 měsíců
Vaxigrip	štěpená	Sanofi Pasteur	od 6 měsíců

3.2.4 Imunologické aspekty imunizace a imunitní odpověď po vakcinaci

Ideální očkovací látka proti chřipce by měla komplexně stimulovat imunitní systém. Tzn. v první řadě tedy vytvářet jak slizniční, tak celkovou protilátkovou odpověď a aktivovat T-buněčnou složku imunity. V současné době vyráběné očkovací látky nejsou schopny stimulovat imunitní systém takto komplexně. Vždy převažuje jedna z cest stimulace imunitního systému. Podle převládajícího typu antigenu je možno protichřipkové vakcíny rozdělit do několika tříd:

1. T-I (na thymu nezávislé endogenní antigeny)

Prototypem jsou subjednotkové protichřipkové vakcíny. Tvorba protilátek je navozena přímou stimulací B lymfocytů (obr. 2).

2. T-D (na thymu závislé exogenní antigeny)

Tvorba protilátek je zde navozena stimulací B lymfocytů za přítomnosti buněk prezentujících antigen a pomocných T lymfocytů. Inaktivované splitové nebo celovirionové vakcíny vyvolávají tento typ imunitní odpovědi (obr. 3)

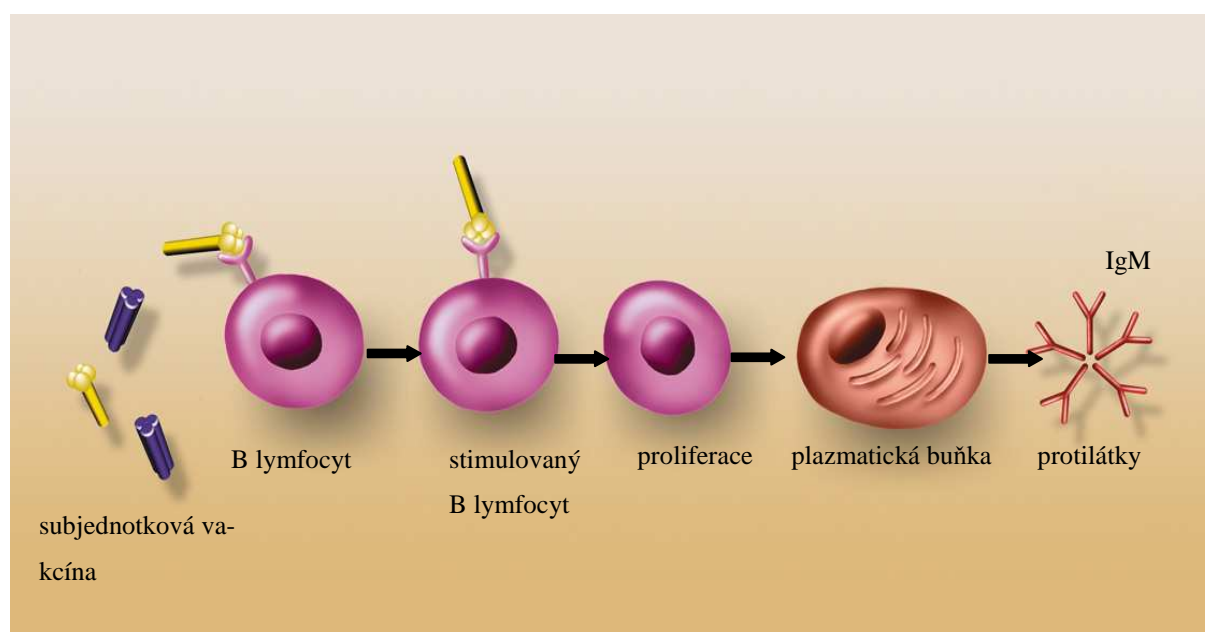
3. T-D endogenní antigeny

Navozují specifickou buněčnou imunitu (obr. 4). Navození tohoto typu imunity je cílem univerzální vakcíny nebo vakcín se sníženým obsahem antigenu, a s adjuvans stimulujícím celulární imunitu. Oba směry jsou v současné době předmětem výzkumných aktivit. V poslední době dochází jen k drobným změnám ve složení stávajících registrovaných očkovacích látek proti chřipce. Na druhé straně jsou však zaváděny nové aplikační formy. Nitrosvalové podání bude v budoucnu pravděpodobně nahrazeno intradermální aplikací či podáním antigenu na povrch sliznice (16, 17). Důvodem je skutečnost, že v kůži je podstatně větší množství APC (antigen prezentující buňky) než ve svalu. V praxi by to mohlo znamenat možnost snížení objemu vakcíny i aplikovaného antigenu. Většina očkovanych dospělých a dětí vytváří vysoké titry protilátek proti hemaglutininu. Tyto protilátky chrání očkované proti typům virů obsažených ve vakcíně. Jeden týden po očkování má dostatečné protilátky asi 59% osob, což potvrzuje domněnku o rychlé imunitní odpovědi (18-20). U většiny zdravých dospělých jedinců se protilátky vytvoří za 2 týdny po očkování a vrcholu hladiny protilátek v krvi dosahují mezi 4-6 týdnem (21). Hladiny protilátek proti antigenům chřipkového viru klesají postupně a za 6 měsíců jsou poloviční ve srovnání s postvakcinační hodnotou (22, 23). Měřitelné protilátky přetrvávají 3-6 let. Protilátky proti hemaglutininu jsou vždy ve vyšších hodnotách než proti neuraminidáze. Osoby starší 65 let vytvářejí nižší titry protilátek. V imunitním systému starších osob dochází k tzv. dysregulaci. Na této změně se podílí snížený

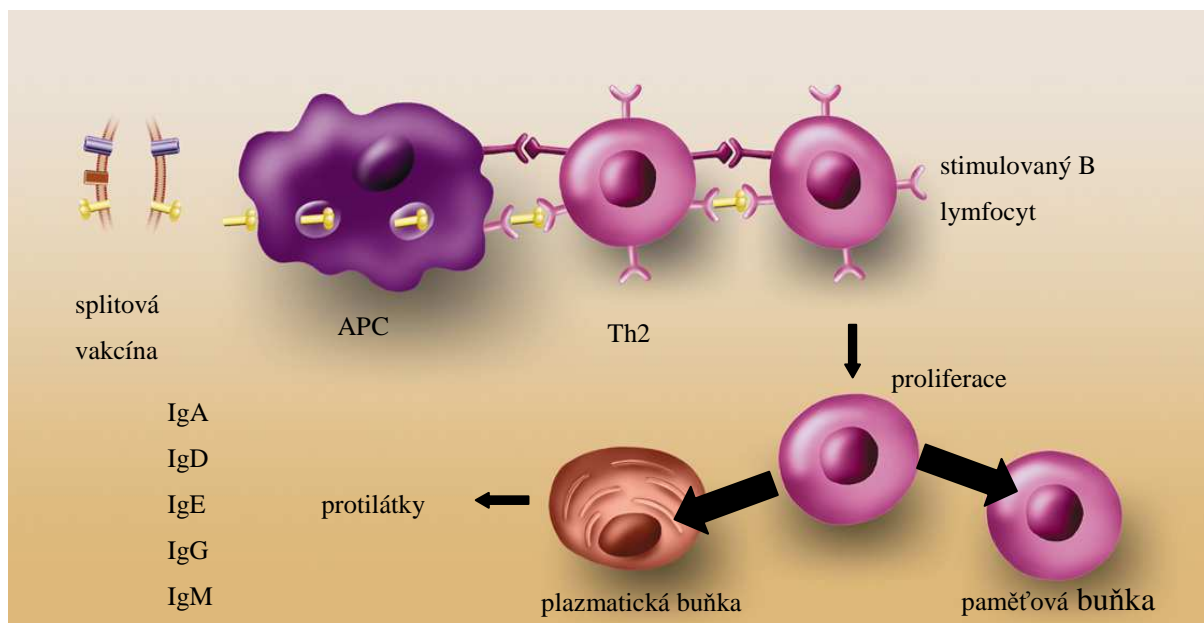
počet periferních B lymfocytů, zvýšená tvorba autoprotilátek, nízká afinita a polyklonalita protilátek. Ve stáří dochází též ke značné redukci prvního a částečně i druhého signálu. I přesto je imunizace proti chřipce u těchto osob důležitá, jelikož snižuje počet sekundárních komplikací, hospitalizací i úmrtí (24-26). Osoby, které již byly v minulosti očkovány proti chřipce, vykazují nižší vzestup protilátek ve srovnání s osobami, které jsou očkovány poprvé (27). Hodnocení imunitní odpovědi po vakcinaci je prováděno na základě kritérií FDA a CHMP pro hodnocení imunogenity vakcín proti chřipce. Tato kritéria jsou stanovena podle věkových skupin (tab. 2).

Tab.2: Imunologická kritéria vydaná FDA a CHMP pro hodnocení imunogenity vakcín proti chřipce

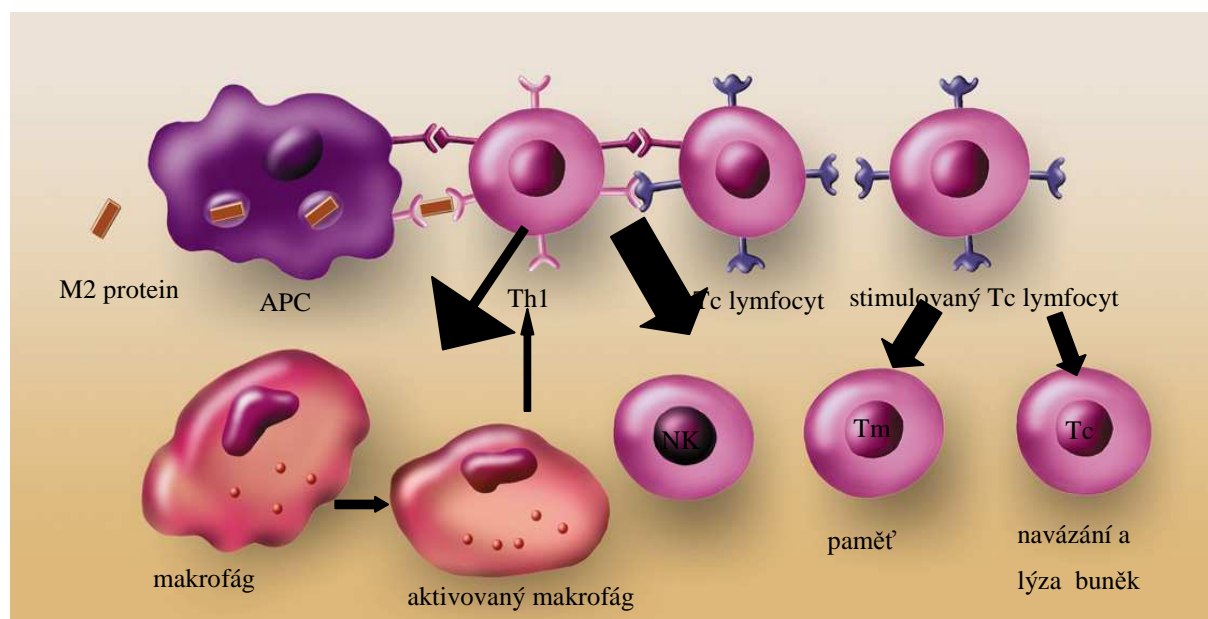
	FDA	CHMP	
	< 65 let	18-60 let	> 60 let
Geometrický titr protilátek	Standard neurčen	Standard neurčen	Standard neurčen
Sérokonverze	LL 95% CI > 40%	> 40%	> 30%
Sérokonverzní faktor	Standard neurčen	> 2.5	> 2.0
Séroprotekce	LL 95% CI > 70%	> 70%	> 60%



Obr. 2: Schematický náčrt působení subjednotkových chřipkových vakcín na imunitní systém člověka. Jedná se o strukturálně jednoduchý antigen, který přímo stimuluje B – lymfocyty, následně dochází k proliferaci a plazmatické buňky vytvářejí imunoglobuliny převážně třídy IgM (Lesná V, Beran J. Protichřipkové vakcíny. Remedica 2006; 16: 399-407).



Obr. 3: Schematický nákres působení štěpených nebo celovirionových vakcín proti chřipce na imunitní systém člověka. Jedná se o strukturálně komplikované antigeny, které musejí být nejprve zpracovány buňkami prezentujícími antigen. Za účasti Th2 dochází ke stimulaci a proliferaci B lymfocytů a k vytváření protilátkové odpovědi ve třídě IgG, ale též IgM (Lesná V, Beran J. Protichřipkové vakcíny. Remedia 2006; 16: 399-407).



Obr. 4: Schematický nákres působení budoucích adjuvantních nebo univerzálních chřipkových vakcín na imunitní systém očkované osoby. Jedná se o strukturálně komplikované antigeny, které musejí být nejdříve zpracovány buňkami prezentujícími antigen. Za účasti Th1 dochází ke stimulaci a proliferaci Tc lymfocytů, které jsou schopny se navázat na buňky exprimující na svém povrchu antigen a provést lýzu buňky. Vytváří se i výrazná imunologická paměť Tm a jsou ovlivňovány jak makrofágy, tak i NK buňky (Lesná V, Beran J. Protichřipkové vakcíny. Remedia 2006; 16: 399-407).

3.2.5 Aplikace vakcíny, simultánní očkování

Očkování proti chřipce se u dospělých a větších dětí provádí každý rok jednou dávkou vakcíny 0,5 ml intramuskulárně, nejlépe do deltového svalu nedominantní paže. U dětí ve věku 6-35 měsíců se podávají dvě dávky vakcíny 0,25 ml. Dvě dávky se dávají dětem, které ještě nebyly proti chřipce očkovány. Druhá dávka se podává minimálně za čtyři týdny. Vakcínu je možno podat do anterolaterální části stehenního svalu či do deltového svalu podle množství svalové hmoty. Vakcína se aplikuje na podzim před objevením se epidemie chřipky, nejlépe v říjnu a listopadu. Vakcínu je možno aplikovat i později, nedošlo-li ještě k propuknutí chřipkové epidemie. Očkovací látku proti chřipce je možno aplikovat současně v jeden den s jinou vakcínou, samozřejmostí je aplikace do odlišných míst. Chřipková vakcína může být podána současně s pneumokokovou vakcínou.

3.2.6 Kontraindikace očkování

Vakcína proti chřipce by neměla být aplikována, je-li osoba alergická na kteroukoliv komponentu vakcíny (vaječná bílkovina, kuřecí protein, polymyxin B, formalin, thiomersal či gentamicin), vyskytla-li se v minulosti závažná reakce po aplikaci vakcíny proti chřipce. Očkování by mělo být též odloženo u osob majících akutní horečnaté onemocnění, mírné nachlazení bez febrilií není kontraindikací vakcinace. Relativní kontraindikací vakcinace je těhotenství, ve III. trimestru je možno očkovat.

3.2.7 Nežádoucí reakce po očkování

Očkování je poměrně dobře snášeno. Všechny vakcíny proti chřipce dostupné v ČR se vyznačují dobrou imunogenitou, bezpečností a nízkou reaktogenitou. Asi u 20% očkovaných osob se projeví nezávažné postvakcinační reakce, lokální či celkové. Jedná se zejména o zarudnutí, otok či bolestivost. Z celkových reakcí se vyskytuje nejčastěji únava, malátnost, horečka není častým symptomem. Častěji se vyskytuje u dětí mladších 2 let. Vážné reakce jsou vzácné. Může se vyskytnout přechodná trombocytémie, lymfadenopatie, angioedém, z neurologických komplikací potom neuralgie, parestézie, febrilní křeče, encefalomyelitida. Vzácnou závažnou reakcí je alergická reakce, která může progredovat do reakce anafylaktické až do anafylaktického šoku. V roce 1976 se vyskytl v USA v poměru 1/100000 syndrom Guillain-Barré po očkování proti prasečí chřipce (28, 29). V následujících studiích však nebyla potvrzena souvislost s očkováním (30, 31). Během sezóny 2000/2001 byl popsán po vakcinaci nový syndrom – tzv. «oculorespiratory syndrome». Objevil se v Kanadě u 3,4% dospělých

očkovaných vakcínou Fluvinar S/F (32, 33). Příznaky se objevily do 24 hodin po očkování a zahrnovaly zejména oboustranné začervenání očí nebo otok obličeje, dále si osoby stěžovaly na respirační potíže (kašel, dušnost, tíseň na hrudníku a obtížné dýchání), obtížné polykání a bolest v krku. Příznaky byly mírné a ve všech případech se je podařilo vyřešit. Následně bylo zjištěno, že vakcína obsahovala velké množství nerozštěpených virových částic (32, 33). Není známo, zda se podobná reakce objevuje též u dětí či po aplikaci jiné očkovací látky proti chřipce.

3.2.8 Indikace očkování – rizikové skupiny

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) doporučuje každoročně skupiny, které by měly být proti chřipce chráněny vakcinací (34). Pro sezónu 2006/2007 byly doporučeny následující skupiny:

1. Lidé, kteří mají vysoké riziko komplikací či úmrtí při onemocnění chřipkou – tzv. rizikové osoby

- Osoby starší 50 let
- Děti ve věku 6-59 měsíců
- Děti ve věku 6 měsíců až 18 let léčené dlouhodobě kyselinou acetylsalicylovou – riziko Reyova syndromu
- Ženy, které budou těhotné v průběhu chřipkové sezóny
- Osoby s chronickým onemocněním dýchacích cest (astma, cystická fibróza, CHOPN)
- Osoby s chronickým kardiovaskulárním onemocněním (hypertenze není považována za rizikový faktor)
- Osoby s chronickým metabolickým onemocněním (např. diabetes mellitus)
- Osoby s chronickým onemocněním ledvin
- Osoby s hemoglobinopatií
- Osoby s imunosupresí (HIV infekce, vyvolaná terapií)
- Osoby, které mají vyšší riziko aspirace (neuromuskulární onemocnění, kognitivní dysfunkce)

2. Lidé, kteří jsou v kontaktu s rizikovou skupinou a mohou chřipku snadno přenést

- Zdravotničtí pracovníci

- Zaměstnanci domovů důchodců
- Zaměstnanci Homecare
- Členové rodin osob, které jsou ve vysokém riziku (děti 0-59 měsíců, osoby starší 65 let)
- Osoby pečující o děti ve věku 0-59 měsíců

3. Osoby, které mohou mít z očkování prospěch

- Osoby, které cestují do oblastí, kde cirkuluje virus chřipky
 - a) cestovatelé cestující do tropů
 - b) cestovatelé cestující s organizovanou turistickou skupinou
 - c) cestovatelé cestující po jižní hemisféře od dubna do září
- Osoby zaměstnané v důležitých oblastech pro chod státu (doprava, školství, policie)
- Adolescenti na internátních školách, vysokoškolští studenti na kolejích
- Každý, kdo si přeje snížit riziko onemocnění chřipkou

Očkování rizikových skupin osob přispívá ke snížení negativního dopadu chřipkové epidemie či pandemie na populaci. Výrazně se snižuje úmrtnost, počet hospitalizací, pracovní neschopnost či absence ze školy. V ČR je očkování zaměřené na osoby patřící do rizikových skupin a ty jsou uvedeny ve vyhlášce MZ č. 439/2000 Sb, Očkování proti infekčním nemocem ve znění vyhlášky 30/2004 Sb.: «Očkování proti chřipce se provede každý rok u fyzických osob umístěných v léčebnách pro dlouhodobě nemocné, domovech důchodců, domovech – penzionech pro důchodce. Očkování se provede též u fyzických osob umístěných v ústavech sociální péče, pokud tyto osoby trpí onemocněním dýchacích cest, srdce, cév, ledvin, a/nebo diabetem. Pro výše uvedené skupiny je očkování bezplatné, vakcíny jsou nakupovány MZ ČR a dále jsou distribuovány lékařům prostřednictvím hygienické stanice. Dále je očkování proti chřipce hrazeno ze zdravotního pojištění osobám starším 65 let a mladším osobám, které trpí chronickým onemocněním srdce, plic, ledvin a diabetem. Očkování proti chřipce je dále doporučováno osobám, které se zásadně podílejí na chodu státu (školy, policie, soudy).

3.2.9 Očkování dětí proti chřipce

Chřipkou jsou nejčastěji postiženy děti školního věku, u školáků a předškoláků se každoročně attack rate chřipky pohybuje kolem 15-42% (2). Naopak nejvíce komplikací chřipky vedoucí k hospitalizacím se vyskytuje u dětí do dvou let. Děti v této skupině bývají z důvodů

komplikací chřipky přijímány do nemocnice srovnatelně často jako lidé, kteří jsou v rizikové skupině a jsou proti chřipce každoročně očkovány, např. starší 65 let. Chřipka byla zodpovědná v USA v 90. letech každoročně asi za 92 úmrtí dětí ve věku do pěti let. V nedávné studii bylo prokázáno, že diagnóza chřipky byla opomenuta až ve 70% hospitalizovaných dětí (35). Po chřipkové sezóně 2003/2004, ve které byla zaznamenána zvýšená úmrtnost dětí na komplikace chřipky, doporučila ACIP očkovat proti chřipce všechny děti ve věku 6-23 měsíců, jelikož považuje tuto skupinu za vysoce rizikovou. Dále doporučuje očkovat těhotné ženy, členy rodiny a další osoby, které jsou v úzkém kontaktu s dětmi do 23 měsíců věku. Pro chřipkovou sezónu 2006/2007 doporučila ACIP očkovat děti ve věku 6-59 měsíců věku, očkované děti starší 6 měsíců většinou dosahují protektivní hladiny specifických protilátek (34, 36). Studie prokazují značnou efektivitu očkování, a to i v letech, kdy nebyla shoda mezi vakcinačním kmenem a kmenem, který cirkuloval danou sezónu v populaci. V chřipkové sezóně 2003/2004 byla provedena studie iniciovaná Centers for Disease Control and Prevention za účelem demonstrovat efektivitu vakcinace proti chřipce. U očkovaných dětí ve věku 6-23 měsíců byla dosažena efektivita vakcinace 25-49% ve srovnání s dětmi neočkovanými a to za skutečnosti, že shoda vakcinačního kmene a právě cirkulujícího kmene v populaci nebyla tuto sezónu optimální (37). Očkování dětí snižuje nejen procento komplikací u této skupiny, ale plošná vakcinace dětí by též přispěla ke snížení přenosu onemocnění na rizikové skupiny obyvatelstva. Jsou to právě děti, které se nakazí chřipkou nejčastěji, vylučují chřipkový virus podstatně déle než dospělí a to z nich činí velice úspěšné chřipkové přenašeče. Studie provedená v USA ve státě Tennessee se zabývala výpočtem, kolik dětí je třeba očkovat, aby se zabránilo jedné hospitalizaci či jedné návštěvě u lékaře. Účelem této studie bylo zhodnotit benefit vakcinace proti chřipce doporučovaný pro věkovou skupinu dětí 6-59 měsíců. Data byla vypočítána na základě již publikovaných studií, ve kterých se pohybuje efektivita vakcinace od 25-75%. Na základě výpočtů dospěli autoři této studie k závěru, že ve věkové skupině dětí 6-23 měsíců by bylo potřeba očkovat 1031-3050 dětí, ve skupině 24-59 měsíců 4255-6897 dětí, aby se zabránilo jedné hospitalizaci. Dále bylo odhadnuto, že při 50% efektivitě očkování, by bylo potřeba očkovat 12-42 dětí, aby bylo možno eliminovat jednu návštěvu u lékaře (38). Plošnému očkování dětí se v současné době věnuje velká pozornost v USA, jelikož by se mohlo stát nástrojem ochrany proti influenze pro širokou veřejnost (39). Myšlenkou plošného očkování dětí se zabývala i studie provedená v USA v chřipkové sezóně 2005/2006. Cílem této studie bylo ověřit metodu plošné vakcinace dětí proti chřipce jako možný způsob ochrany široké veřejnosti proti tomuto onemocnění, zhodnotit proveditelnost a úspěšnost této očkovací kampaně (40). Do studie bylo zahrnuto 53420 dětí a studentů veřejných škol ve státě Tennessee, kterým bylo zdarma nabídnuto

očkovaní proti influenze živou intranasálně podávanou vakcínou. Z tohoto počtu souhlasilo s očkovaním LAIV 24198 studentů, ze 5841 zaměstnanců škol bylo 3626 očkováno LAIV či inaktivovanou štěpenou trivalentní vakcínou proti chřipce. V 56% byly zastoupeny děti ze základních škol. Školy s vyšším počtem studentů černé rasy či počtem studentů pocházejících z nižších sociálních poměrů měly nižší účast v tomto vakcinačním programu. Důvodem neúčasti studentů v této studii byla nejčastěji obava z nežádoucích účinků, nedoporučení vakcinace ze strany lékaře, neúčast v žádném předchozím vakcinačním programu či zdravotní důvod, např. astma. K realizaci této kampaně bylo potřeba 6900 – osobohodin. Celkově byla proočkovanost proti chřipce v této studii poměrně vysoká 45%, ale vyžádala si značné hmotné zajištění místní zdravotní organizace. Toto zjištění může mít značný dopad na zavedení plošného očkovaní školních dětí a přípravu pandemického plánu. Díky stochastickému modelování bylo odhadnuto, že 20% proočkovanost amerických dětí by snížila počet influenzy v USA v široké populaci o 46% (41). Plošné vakcinaci dětí proti chřipce však byla věnována ve světě pozornost již mnohem dříve. V Japonsku byl zahájen očkovací program zaměřený na děti školního věku již v roce 1962 (42). V roce 1977 se stalo očkovaní proti chřipce pro děti ve věku 7-15 let povinným. Toto rozhodnutí bylo provázeno znatelným snížením výskytu pneumonie a úmrtnosti v souvislosti s komplikacemi influenzy. Poté bylo povinné očkovaní proti chřipce v roce 1994 zrušeno a následně došlo k opětovnému vzestupu výskytu komplikací a úmrtnosti v souvislosti s influenzou. Z této studie je možno usuzovat, že vakcinace dětí školního věku by měla podstatný vliv na snížení výskytu komplikací chřipky u starších a rizikových osob. V roce 1968 a 1969 během pandemie chřipky proběhla ve státě Michigan v Tecumseh studie, která se zabývala proočkovaním školní populace proti chřipce. Cílovou skupinou byly děti navštěvující školky až 12. třídu. V této skupině bylo dosaženo proočkovanosti 86% (43). Na vrcholu chřipkové sezóny byla absence dětí ze školy a výskyt ARI podstatně nižší než v kontrolní neočkované skupině. I další soudobé studie ukazují na snížený počet akutních respiračních infekcí v rodinách a ve společnosti po proočkovaní 25% - 47% dětí školního věku intranasálně podanou živou vakcínou proti chřipce (44-46). Klíčem ke snižování výskytu influenzy se tedy zdá být vakcinace dětí.

3.2.10 Očkovaní zdravotnických pracovníků proti chřipce

Očkovaní zdravotnických pracovníků představuje velice důležitou součást prevence výskytu nozokomiálních nákaz hospitalizovaných pacientů a prevenci přenosu onemocnění. Mezi nejrizikovější pracoviště patří zejména dětská oddělení, zvláště jednotky intenzivní péče pro novorozence, gynekologická a geriatrická oddělení. Přes všechny dosavadní snahy je však

proočkovanost mezi zdravotníky nízká, v různých zemích dosahuje méně než 50%, často však 4%-38% (47-59). Propuknutí chřipky jako nozokomiální infekce je častým jevem (60-66). V poslední době došlo k nárůstu těchto nákaz zejména na odděleních akutní péče (67, 68) zahrnující zejména oddělení JIP, dětská oddělení, transplantační jednotky, onkologická oddělení a oddělení, na kterých se léčí starší osoby s kardiovaskulárním onemocněním (60, 69-74) a samozřejmě zařízení pro dlouhodobě nemocné. Přenos chřipkového onemocnění se objevuje jednak z pacientů na zdravotnické pracovníky (74, 75), ze zdravotníků na pacienty (76, 77) i mezi zdravotnickým personálem navzájem (78, 79). V některých studiích se influenza objevila nejdříve u zdravotníků, poté u hospitalizovaných pacientů. To potvrzuje myšlenku zavlečení nákazy právě zdravotnickými pracovníky (76, 77). Na těchto odděleních představuje nozokomiální influenza skutečnou hrozbu, jelikož vede nejen ke zvýšení komorbidit, ale též mortality (67). V posledních šesti letech byly ve Francii v okolí Marseille analyzovány tři případy propuknutí nozokomiální influenzy. V prvním případě chřipka zasáhla 37 pacientů a 13 zdravotníků a vedla ke 3 úmrtím (80). Dalším místem, kde zasáhla influenza bylo porodnické oddělení. Tři novorozenci museli být z důvodu onemocnění chřipkou hospitalizováni na novorozenecké jednotce intenzivní péče (81). Ve stejném zařízení propukla chřipka na interním oddělení, kde zasáhla 9 pacientů a 5 zdravotníků. U jednoho pacienta se rozvinul acute respiratory distress syndrome a hospitalizace musela být prodloužena o 28 dní (82). V průběhu zimy 1987-1988 se objevila influenza A (H3N2) v nemocnici v USA. Jako nozokomiální nákaza se objevila v 10 případech, u 3 pacientů se rozvinula pneumonie, jeden pacient této komplikaci podlehl. Později bylo zjištěno, že pouze 4% zdravotnických pracovníků, kteří byli v kontaktu s nemocnými, byla očkována proti chřipce (61). Je tedy zřejmé, že zdravotníci představují velice spolehlivý rezervoár chřipkového viru v průběhu chřipkové sezóny. U zdravotníků pracujících na akutních odděleních, u kterých se v průběhu chřipkové sezóny objevily chřipkové příznaky, byla zjištěna séroprevalence 23% (83). Toto zjištění je ještě mnohem více alarmující, pokud si uvědomíme, že až $\frac{3}{4}$ zdravotníků pokračuje v pracovním procesu a je tedy ve stálém kontaktu s hospitalizovanými pacienty. Nejdůležitějším opatřením v prevenci výskytu nozokomiální influenzy se zdá být každoroční vakcinace zdravotníků proti chřipce (84). Randomizovaná studie provedená ve dvou fakultních nemocnicích prokázala efektivitu vakcíny v prevenci onemocnění influenzou A i B u zdravotníků a snížení pracovní neschopnosti a horečnatých onemocnění dýchacích cest (85). V léčebnách pro dlouhodobě nemocné vedla vakcinace zdravotníků k poklesu mortality mezi pacienty, nikoliv však k významnému poklesu nekomplikovaných onemocnění chřipkou (47, 48). Vakcinace proti chřipce je nyní doporučována pro všechny zdravotníky (86, 87). Toto opatření přináší benefit pro obě

skupiny – zdravotníky i hospitalizované pacienty. Jak již bylo uvedeno výše, proočkovanost zdravotnického personálu je stále nízká. Řada studií prováděných v současné době se zabývá důvody nízké proočkovanosti a možnostmi jejího navýšení. Nízká proočkovanost ve fakultní nemocnici ve Francii v Marseille vedla lékaře oddělení nozokomiálních infekcí k provedení studie ke zhodnocení «mobile cart programu» v letech 2000-2002. Jedná se o program, při kterém je kromě standardního postupu, kdy je obecně nabídnuto očkování proti influenze zdarma a zdravotník se sám musí dostavit na příslušné oddělení, zaveden systém nabízení vakcíny a očkování přímo na oddělení, kde zdravotník pracuje. Součástí této studie bylo též vyplňování dotazníků. Tento postup se zdá být velice úspěšným. V roce 1998 byla proočkovanost 6%, v roce 1999 7%, 32% v roce 2000, 35% v roce 2001 a 32% v roce 2002. Vyšší zájem o očkování byl zaznamenan u mezi lékaři a vysokoškolsky vzdělanými pracovníky, naopak nižší proočkovanost byla mezi středním zdravotnickým personálem (81). Mezi nejčastější důvody odmítnutí vakcíny v této studii patřily odmítnutí z principu, strach z nežádoucích reakcí po očkování (včetně možnosti onemocnění chřipkou po vakcinaci), pocit, že chřipkou určitě neonemocní a důvěra ve vlastní obranyschopnost organismu, upřednostňování homeopatické léčby a nedůvěra v dostatečnou účinnost vakcíny. V této studii byla pozorována zajímavá skutečnost. Nechá-li se očkovat proti chřipce primář či profesor oddělení, významně vzroste proočkovanost veškerého zdravotnického personálu na tomto oddělení. Na jednom geriatrickém oddělení ve Francii zjistili, že proočkovanost zdravotníků, je jen 21%. Zabývali se zde předpoklady odmítnutí či přijetí vakcíny proti influenze. Mezi faktory spojené s akceptováním očkování proti chřipce patřilo povolání lékaře (s tím související stupeň vzdělání), předchozí vakcinace proti chřipce, zájem ochránit své vlastní zdraví, ale i zdraví pacientů. Naopak nejčastěji očkování odmítaly sestry, zdravotničtí asistenti a osoby mající důvěru v léčbu homeopatiky. Zejména ve Francii je právě homeopatická léčba častým důvodem odmítání vakcinace proti chřipce a značně snižuje proočkovanost mezi zdravotníky. Homeopatikum Oscilloccium vyráběné ze srdce a jater divokých kachen je ve Francii velice rozšířeno a patří mezi nejprodávanější volně prodejné léky (88). Celosvětově je tento preparát velice rozšířen, seriózní studie týkající se jeho účinnosti však chybí (89). V jedné studii prováděné v Kanadě neočkovaní zdravotníci přiznali, že věří více účinkům vitamínů, potravinových doplňků a homeopatik v porovnání s vakcínou proti chřipce (54). V roce 2000-2004 probíhala ve fakultní nemocnici v Koreji agresivní kampaň, která měla za úkol motivovat zdravotníky, aby podstoupili vakcinaci. Proočkovanost z roku 2000 27% se zvýšila v roce 2004 na 52%. Nejčastějším důvodem odmítnutí vakcíny proti chřipce byl nedostatek času, víra ve vlastní obranyschopnost, strach z injekcí, nedůvěra v účinnost vakcíny. Díky této kampani se zvýšila proočkovanost nejvíce ve

skupině zdravotních sester z 21% na 92%. Autoři této studie se domnívají, že právě tyto cílené kampaně prováděné přímo v nemocnicích, nabídnutí vakcíny zdarma a «mobile cart system» mohou výrazně přispět ke zvýšení proočkovanosti zdravotníků proti influenze (90). Do budoucna nezbyvá jen doufat, že se změní lhostejný přístup k problematice nozokomiální influenzy zdravotníků a dojde k navýšení proočkovanosti zejména středního zdravotnického personálu.

3.2.11 Očkování těhotných

Těhotenství představuje relativní kontraindikaci očkování proti chřipce, ve druhém a třetím trimestru je možno očkovat neživou vakcínou. Vakcinace je doporučována zejména u žen, u kterých by onemocnění chřipkou mohlo vést ke zhoršení základního onemocnění, u žen, které porodí v období chřipkové sezóny a u žen, které budou ve 2. a 3. trimestru během chřipkové sezóny (91, 92). Onemocnění chřipkou představuje zvýšené riziko komplikací a úmrtí pro zdravé těhotné ženy zejména v období pandemie, jak tomu bylo např. v letech 1918-1919 a 1957-1958 (93, 94). Dopad influenzy v mezipandemickém období na zdravé těhotné ženy byl však do nedávna nejasný. V Kanadě dojde zřejmě v brzké době k rozšíření těchto doporučení pro těhotné ženy na základě třech studií provedených v Severní Americe, které dokládají, že i pro zdravé těhotné ženy představuje chřipka zvýšené riziko respiračních nákaz vedoucích k hospitalizacím, zejména ve 3. trimestru gravidity (95-97). Počet hospitalizací u zdravých těhotných žen z důvodu respiračního infektu byl 65/100000, což je hodnota srovnatelná s počtem hospitalizovaných dospělých Američanů 56-110/100000 ve věku 15-40 let, kteří jsou pro svoje onemocnění řazeni do rizikové skupiny a je jim tudíž doporučována každoroční vakcinace proti chřipce (98). Neživá vakcína proti chřipce je podávána těhotným ženám po dobu 40 let aniž byly zaznamenány závažné nežádoucí reakce u matky či kongenitální malformace u plodu, včetně podání vakcíny v 1. trimestru gravidity (99). Na základě předchozí studie je neživá vakcína považována za bezpečnou ve všech stádiích těhotenství (91). Bezpečností podání neživé vakcíny proti chřipce se zabývala i retrospektivní studie zahrnující chřipkové sezóny 1998-2003 provedená v Houstonu v Texasu. Bylo zjištěno, že vakcína byla podána 252 těhotným ženám v průběhu 2. či 3. trimestru. 42 dnů po očkování nebyly zaznamenány závažné nežádoucí reakce, nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl např. v počtu císařských řezů, předčasných porodů a ve zdravotním stavu dítěte do věku 6 měsíců ve skupině očkovaných těhotných a neočkovaných těhotných. Z této studie vyplývá, že podání neživé vakcíny proti chřipce u těhotných žen ve 2-3. trimestru bylo ve zkoumané populaci bezpečné (100). Imunitní odpověď na tuto vakcínu je srovnatelná u těhotných i

netěhotných žen (99), efektivitu vakcíny je však velice obtížné prokázat z důvodu nízké proočkovanosti ve skupině těhotných žen (101, 102). Proočkovanost těhotných žen je však v Kanadě stále nízká, hlavním důvodem se zdá být nenabídnutí vakcíny lékaři prvního kontaktu. Studie publikovaná v srpnu 2007 v Kanadě se zabývá možnostmi rozšíření vakcinace těhotných žen proti chřipce, jako jedné z možností snížení výskytu respiračních nákaz (103). Kojení není kontraindikací podání neživé vakcíny proti chřipce.

3.2.12 Očkování cestovatelů

Očkování cestovatelů je doporučováno zejména pro osoby cestující po jižní polokouli od dubna do října, pro cestovatele cestující s velkou turistickou skupinou a dále pro osoby, které cestují do tropů, kde je výskyt chřipkového viru celoroční (35).

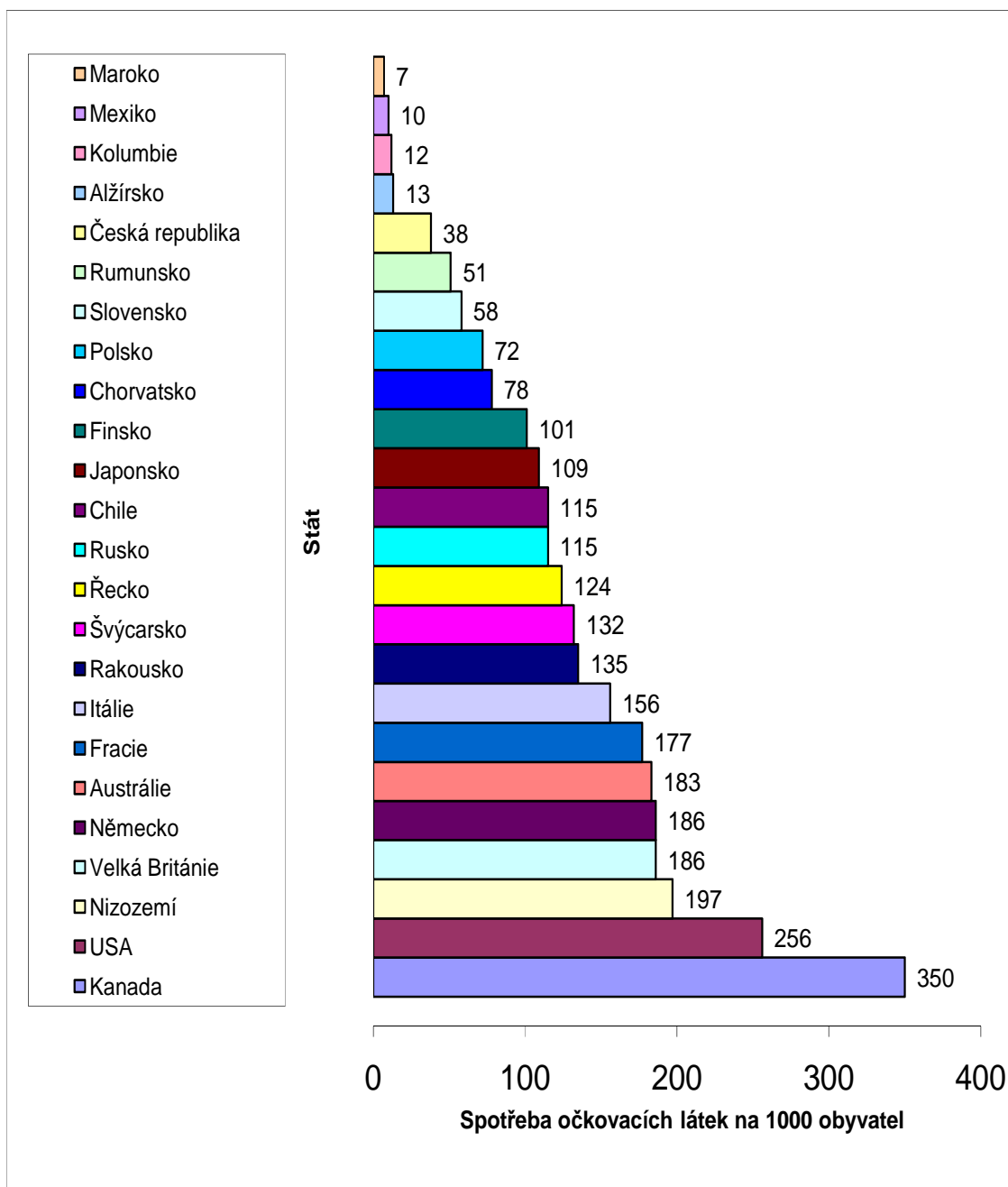
3.2.13 Očkování seniorů

Obecně je uznáván názor, že osoby starší 65 let patří do rizikové skupiny obyvatel. Očkování v této skupině může vést k výraznému snížení vážných komplikací, počtu hospitalizací a mortalitě (104, 105). Každoroční očkování je doporučeno ve většině zemí západní Evropy pro osoby starší 65 let. V roce 1999 the American Academy of Family Physicians (AAFP) a US Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) snížila věkovou hranici pro rutinní očkování z 65 na 50 let (106). Důvodem tohoto rozhodnutí bylo zjištění, že v této věkové skupině 50-65 let je řada osob ve vysokém riziku, každoroční vakcinace proti chřipce je však nabízena minimu. Úmrtnost na influenzu je nízká u osob mladších 45 let, nad touto věkovou hranicí však znatelně stoupá (106, 107). V této věkové skupině je chřipka výraznou příčinou pracovní neschopnosti v zimní sezóně a vakcinace těchto osob by mohla přinést finanční benefit. Touto myšlenkou se zabývala studie provedená ve Španělsku, kde je standardně imunizace doporučována pro osoby starší 65 let. Autoři studie dospěli k závěru, že posunutí věkové hranice pro každoroční vakcinaci proti chřipce na 50 let by předešlo 70600 ILI případům, 2908 hospitalizacím a 209 úmrtím v cenově přijatelné rovině, za předpokladu, že by se jednalo o průměrnou chřipkovou sezónu (108). Studie věnující se věkové skupině osob starších 50 let prokazující finanční efektivitu očkování byly provedeny i v dalších zemích jako je Francie, Německo, Itálie a Brazílie (109). Proočkovanost osob starších 65 let je velice vysoká v Kanadě 67% (110) a USA 70% (111) v roce 2003, naopak nižší je v Anglii (112) a Německu (113). K vakcinaci je nutné tuto věkovou skupinu motivovat. Důležitou osobou, která podá základní informaci o chřipce, očkování, vakcínu nabídne a aplikuje, je rodinný či

praktický lékař. Johanson et al. zjistili, že 72% seniorů, kteří nebyli v předchozím roce očkováni, nepovažují očkování za užitečné (114). Je důležité, aby lidé pochopili, že očkování proti chřipce nechrání proti onemocnění jen je samotné, ale též zabraňuje šíření viru.

3.2.14 Proočkovanost v ČR a ve světě

Proočkovanost je u nás stále nízká, pohybuje se okolo 4%, zatímco v západoevropských zemích je výrazně vyšší, proočkováno je 10-15% populace (115). Imunizace proti chřipce v Kanadě je přibližně 10x vyšší než v ČR. Kanada vděčí této vysoké proočkovanosti zejména rozsáhlým vakcinačním programům podporujícím očkování proti chřipce. Vláda Ontaria byla dokonce první v Severní Americe, která začala nabízet bezplatné očkování proti chřipce všem obyvatelům. Mezi lety 1996/1997 a 2000/2001 stoupl procento Kanadčanů, kteří byli očkovaní v předchozí chřipkové sezóně z 16% na 28% (116). Mezi hlavní důvody nízké proočkovanosti široké populace patří strach z nežádoucích účinků očkování, nezájem o tuto problematiku, všeobecné odmítání očkování, víra ve vlastní obranyschopnost organismu, neochota praktických lékařů poskytnout informace a v neposlední řadě i nutnost úhrady vakcíny. V sezóně 2002/2003 a 2003/2004 byla sledována proočkovanost populace proti chřipce v šesti evropských zemích. Tato studie si kladla za cíl zhodnotit proočkovanost ve dvou po sobě jdoucích chřipkových sezónách a zjistit nejčastější důvody, které vedou občany k tomu, že se nechají či naopak nenechají očkovat proti chřipce (117). Sledování se zúčastnilo 20118 osob. Procento očkovaných proti chřipce stoupl z 21,3% v první sezóně na 23,2% v průběhu druhé sezóny. Nejčastějším důvodem, proč se lidé nechali dobrovolně očkovat proti chřipce bylo to, že považují chřipku za závažné onemocnění a chtěli tomuto onemocnění vakcinací předejít. Dalším důvodem byla též rada lékaře či zdravotní sestry, dále obava z nákazy vlastní rodiny či přátel. Lidé, kteří se nenechali nikdy očkovat proti chřipce, nejčastěji uvedli jako důvod to, že neočekávají, že chřipkou onemocní, očkování jim nebylo nabídnuto či nebylo doporučeno praktickým lékařem. Ze studie vyplynulo, že široká veřejnost by byla mnohem více proočkována, kdyby se jí dostalo dostatečného množství informací o účinnosti a bezpečnosti očkovacích látek i o chorobě samotné. Praktický lékař je osobou, která by měla podat široké veřejnosti tyto informace a vysvětlit výhody očkování proti chřipce. Proočkovanost v různých státech světa je znázorněna na grafu 3 (116).



Graf 3: Proočkovanosť v různých státech světa (116).

3.2.15 Nedostatky současných vakcín

Přestože je očkování proti chřipce nejlepší prevencí tohoto infekčního onemocnění, skýtá řadu nedostatků, které by se projeví zejména v případě pandemie, kdy by byla potřeba zajistit rychlou výrobu dostatečného množství očkovacích látek pro širokou světovou populaci. Pěstování chřipkového viru na kuřecích embryích nutí výrobce vakcín k plánování potřeby vajec na zajištění výroby alespoň jeden rok dopředu. Toto množství vajec není možné dopředu vždy garantovat, jelikož drůbež je velice náchylná k řadě onemocnění. V případě, že

by došlo k objevení se pandemického kmene, nebylo by s největší pravděpodobností možné současnou technologií výroby zajistit v krátkém časovém úseku a v dostatečném množství výrobu vakcíny. Vakcíny proti možným pandemickým ptačím virům jsou nyní ve fázi klinického zkoušení. Značnou nevýhodou očkovacích látek proti chřipce je nutnost každoročního opakování vakcinace, jelikož chřipkový virus je nadán schopností antigenních změn. Z tohoto důvodu každým rokem WHO vybírá chřipkové kmeny, které s největší pravděpodobností budou cirkulovat v následující sezóně. Ne vždy však dojde ke shodě mezi virem obsaženým ve vakcíně a virem reálně cirkulujícím v populaci. Příkladem může být chřipková sezóna 2005/2006, ve které došlo k mutaci chřipkového viru typu B. V současné době používané očkovací látky proti chřipce typu A a B nejsou účinné, dojde-li k náhlé neočekávané změně chřipkového viru. Výrazným zdokonalením vakcinace proti chřipce by bylo zavedení očkovací látky, která je méně citlivá na vznik antigenních změn. Dosud provedené studie ukazují, že imunologické aktivity namířené proti relativně neměnným virovým strukturám mohou snížit počet onemocnění a úmrtnost na toto onemocnění. Nejslibnější se zdá být relativně stálá doména M2 proteinu (118). M2 protein se podílí na regulaci pH viru poté, co se virus dostane do hostitelské buňky. Vodíkové ionty procházejí M2 kanálem, vstupují do intersticia virových částic a vyvolají odloučení M1 proteinu, což vede ke vstupu ribonukleoproteinu do buněčného jádra a k replikaci viru. M2 protein obsahuje malou neglykosylovanou doménu s 23 aminokyselinami - M2e. Tato oblast prokazuje jen malé změny mezi různými typy lidského chřipkového viru typu A. Studie prováděné u myší a fretek prokázaly, že specifické protilátky proti M2e, ačkoliv nezabránilly infekci, omezily následně replikaci viru, zmírnily onemocnění a snížily úmrtnost (119-123). Doposud provedená pozorování prokázala minimální antigenní variabilitu M2e. Specifické protilátky M2e omezují replikaci viru in vitro. Nové «univerzální vakcíny» obsahující M2 protein by pravděpodobně stimulovaly humorální i T-buněčnou imunitu a odstranily by nutnost každoročního přeočkování. Mezi další nedostatky chřipkových vakcín patří bezesporu i nižší protektivita vakcín u osob starších 65 let. Intramuskulární aplikace vakcíny je někdy spojena se subjektivním dyskomfortem, který provází aplikaci vakcíny. Intenzivně se pracuje na dalších cestách aplikace jako je intradermální či intranasální aplikace.

3.2.16 Nové trendy ve výrobě chřipkových vakcín

Chřipkové vakcíny dostupné v současné době jsou bezpečné, imunogenní a dostatečně efektivní. Jejich vlastnosti, složení, způsob výroby jsou však stále zdokonalovány.

V současné době se výrobní společnosti zaměřují zejména na výzkum několika nových postupů. Jedná se zejména o:

- vakcíny s čištěným hemaglutininem
- vakcíny na bázi buněčných kultur
- vakcíny s novým adjuvans
- živé atenuované vakcíny

Purifikované rekombinantní vakcíny by byly vhodné zejména pro osoby s alergií na vaječnou bílkovinu, jelikož nejsou pěstovány na kuřecích embryích. Další předností této vakcíny je možnost rychlé produkce. Této vlastnosti by bylo možno využít zejména v období pandemie, kdy by bylo nutno vyrobit velké množství vakcíny za krátký časový úsek. Předpokládá se i nižší reaktogenita.

Vakcíny na bázi buněčných kultur jsou vyráběny růstem chřipkového viru na buněčných kulturách lidských buněk. Výhodou těchto vakcín je adaptace viru na humánní podmínky. Výsledkem může být lepší imunogenita a nižší reaktogenita vakcíny. Stejně jako u předešlého typu vakcín i zde je možno počítat s rychlou výrobou v případě pandemie.

Mezi vakcíny s novým adjuvans patří např. vakcína FLUAD firmy Novartis. Jako adjuvans obsahuje MF 59, jejímž úkolem je zvýšit imunogenitu vakcíny. Tato očkovací látka je registrována v ČR pro osoby starší 65 let. Nevýhodou vakcíny je vyšší reaktogenita.

Živé atenuované intranasální vakcíny zažívají ve světě určitou renesanci. V 60. letech byla tato vakcína používána v USA a Rusku. Nyní je v USA od roku 2005 registrovaná živá atenuovaná intranasální vakcína pod obchodním názvem FluMist. Každá dávka LAIV (live, attenuated, cold-adapted, temperature-sensitive vaccine viruses) obsahuje stejné tři antigeny, které jsou obsaženy v neživé, splitové vakcíně. LAIV neobsahuje thiomersal. LAIV je určena k intranasálnímu podání a nesmí být podána intramuskulárně, intradermálně či intravenózně. Je schválena pro zdravé osoby ve věku od 5 do 49 let. Vakcína je dodávána v dávkovači na jedno použití obsahujícím 0,2 ml vakcíny. Do každé nosní dírky se aplikuje přibližně polovina vakcíny. Vakcína by měla být skladována při teplotě +2°C - +8°C (124). Na základě dostupných dat je možno usuzovat, že jak děti, tak dospělí vylučují po vakcinaci virus. Vzácně může dojít k přenosu viru z očkovaného jedince na osobu neočkovanou. Dosud však nebylo zaznamenáno vážné onemocnění, které by bylo způsobeno tímto přenosem. V jedné studii zabývající se přenosem a vylučováním viru po vakcinaci bylo zaznamenáno, že z 98 vakcinovaných dětí ve věku 8-36 měsíců vylučovalo 80% jeden či více typů viru po dobu v průměru 7,6 dnů. Odhadovaná pravděpodobnost, že dojde k nákaze virem chřipky po úzkém kontaktu s jedincem, který byl vakcinován proti chřipce v této dětské populaci je 0,6%-2,4% (125). Další studie hodnotila vylučování viru po vakcinaci u 20 zdravých osob ve věku 18-49

let. Většina osob vylučovala virus 3 dny po vakcinaci, u jedné osoby bylo zaznamenáno vylučování až v den 7 (126). V jiné studii bylo hodnoceno vylučování očkovaného viru u 14 zdravých dospělých, u 50% osob bylo možno po vakcinaci detekovat virus přímou imunofluorescencí či rychlým antigenovým testem během 7 dní po vakcinaci. Maximum viru však bylo zachyceno v den 2-3 po vakcinaci (127).

V podskupině dětí ve věku 60-71 měsíců jedné klinické studie byly pozorovány po první dávce LAIV některé příznaky častěji než u kontrolní – placebo skupiny. Jednalo se o smrkání, bolest hlavy, zvracení, bolest svalů. Tyto rozdíly však nebyly dostatečně statisticky významné (128). V jiných klinických studiích byly u dětí zaznamenány podobné nežádoucí účinky po vakcinaci, častěji doprovázející podání první dávky. V další studii zahrnující děti ve věku 1-17 let byl zaznamenán vzestup výskytu astmatu a podráždění dýchacích cest u dětí ve věku 18-35 měsíců (129). Další klinická studie prokázala, že 42 dní po vakcinaci bylo po aplikaci LAIV ve srovnání se splitovou neživou vakcínou častěji u dětí ve věku 6-23 měsíců zaznamenáno sípání (wheezing) a vyšší výskyt hospitalizací po LAIV ve skupině dětí 6-11 měsíců (130). Rozsáhlá studie, do které bylo začleněno více než 11000 dětí ve věku 18 měsíců až 18 let byla prováděna po dobu 4 let. Celkem bylo podáno 18780 dávek vakcíny. U dětí ve věku 18 měsíců – 4 let nebyl zaznamenán v den 0-15 po vakcinaci nárůst návštěv u lékaře z důvodu astmatu. Významný nárůst astmatu byl zaznamenán v den 15-42 po vakcinaci, ale jen v prvním roce studie (131).

U dospělých osob se vyskytuje po aplikaci LAIV častěji ve srovnání s kontrolní skupinou smrkání, bolest hlavy, bolest v krku (124, 132). Tato vakcína je v současné době indikována pro zdravé osoby ve věku 5-49 let, těhotenství je kontraindikací podání vakcíny. Hlavní rozdíly LAIV a neživé splitové vakcíny uvádí tab. 3 (133).

Tab. 3: Srovnání LAIV a TIV

Faktor	LAIV	TIV
Cesta podání	Intranasálně	Intramuskulárně
Typ vakcíny	Vakcína obsahující živý virus	Vakcína obsahující usmrcený virus
Vakcinační kmeny jsou měněny	Každoročně	Každoročně
Frekvence aplikace	Každoročně	Každoročně
Vakcína schválena pro osoby ve věku od, pro rizikové skupiny	Zdravé osoby 5-49 let	Od 6 měsíců
Interval mezi 2 dávkami pro děti od 6 měsíců do 8 let pro první podání vakcíny	6 týdnů	4 týdny
Může být aplikována rodinným příslušníkům osob s imunosupresí nevyžadujícím speciální prostředí	Ano	Ano
Může být aplikována rodinným příslušníkům osob s imunosupresí vyžadujícím speciální prostředí (např. po transplantaci)	ne	Ano
Může být aplikována rodinným příslušníkům osob ve vysokém riziku (bez imunosuprese)	Ano	Ano
Může být aplikována současně s jinou vakcínou	Ano (chybí data o bezpečnosti a účinnosti)	Ano
Když není vakcína podána současně, je možno živou vakcínu podat během 4 týdnů	Dodržet interval 4 týdnů	Ano
Když není vakcína podána současně, je možno neživou vakcínu podat během 4 týdnů	Ano	Ano

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie prováděná u dětí ve věku 15-71 měsíců v počtu 1602 zdravých dětí se zaměřila na hodnocení efektivity LAIV u kultivačně prokázané influenzy v průběhu dvou chřipkových sezón (128, 134). Z této studie byla vyčleněna podskupina dětí, která dostala 2 dávky vakcíny v prvním roce. V chřipkové sezóně 1996-1997, kdy byla shoda mezi cirkulujícím a vakcinačním kmenem, dosáhla efektivita proti kultivačně prokázané influenze 94% u dětí, které dostaly 2 dávky LAIV a 89% u dětí, které dostaly jen 1 dávku. Ve druhé sezóně neodpovídal vakcinační virus příliš viru, který cirkuloval v populaci, efektivita vakcinace dosáhla 86%. Aplikace LAIV též vedla ke snížení horečnatých onemocnění o 21%, významnému poklesu otitis media vyžadující ATB terapii (128, 135). V jiné randomizované, placebem kontrolované studii byla prokázána efektivita u dětí ve věku 6-35 měsíců 85%-89% proti kultivačně prokázané influenze (136). Účinností a bezpečností LAIV se zabývala i studie provedená u dětí ve věku 12-36 měsíců. V prvním roce byla efektivita vakcinace proti ve vakcíně obsaženým virům 72,9 % a 70,1% proti jakýmkoliv chřipkovým virům. Ve druhém roce dosáhla efektivita vakcinace proti virům obsaženým ve vakcíně 84,3%, proti jakýmkoliv chřipkovým virům 64,2% (137). Efektivita vakcíny proti kultivačně prokázané influenze ve studii provedené v roce 2003/2004 u dětí ve věku 10-18 let byla stanovena na 56%. LAIV chránila i proti driftové variantě viru, který nebyl obsažen ve vakcíně. Tato skutečnost je velice důležitá pro přípravu pandemické vakcíny (138).

Výhody živých atenovaných vakcín spočívají v tom, že jsou schopny indukovat celkovou i slizniční imunitu, snadno se aplikují a mají reaktogenitu srovnatelnou s neživými chřipkovými vakcínami. Jak již bylo řečeno, aplikují se intranasálně do horních cest dýchacích, do míst přirozené vstupní brány chřipkových virů. Oslabení viru se provádí různými způsoby:

- pasážováním v alantoidní tekutině kuřecích embryí
- rekombinací mezi ptačími a lidskými viry
- ovlivněním genomu viru mutageny při snížené teplotě
- klonováním viru při teplotě 2 °C = cold adapted neboli ca mutanty.

Takto oslabené viry se poté klonují s aktuálními živými divokými kmeny vyskytujícími se v populaci. Dochází ke vzniku mutantů se zavedenými aktuálními antigeny, které se pak používají pro výrobu vakcín. Kmen chřipkového viru je u cold adapted očkovacích látek oslaben, chladově adaptován a ve vakcíně je použit jako dárce, který je přidán k vhodnému aktuálnímu chřipkovému viru.

3.3 Protichřipková antivirotika

3.3.1 Úvod

Ačkoliv očkování představuje hlavní způsob prevence proti chřipce, jsou situace, kdy je není možno použít. V takovém případě přicházejí na řadu velice účinná protichřipková antivirotika. Během kterékoli chřipkové sezóny může dojít ke změně viru – antigennímu driftu – poté, co již bylo rozhodnuto o složení chřipkové vakcíny pro příští chřipkovou sezónu. Tato náhlá změna viru může zapříčinit nízkou účinnost vakcíny a propuknutí onemocnění zejména v rizikové skupině osob. Z tohoto důvodu představují protichřipková antivirotika důležitou součást prevence i léčby v období epidemie chřipky. V období pandemie by tyto přípravky pravděpodobně sehrály klíčovou úlohu. V současné době existují na trhu čtyři dostupná chřipková antivirotika. Jedná se o amantadin, rimantadin, zanamivir a oseltamivir.

3.3.2 Inhibitory M2 kanálu

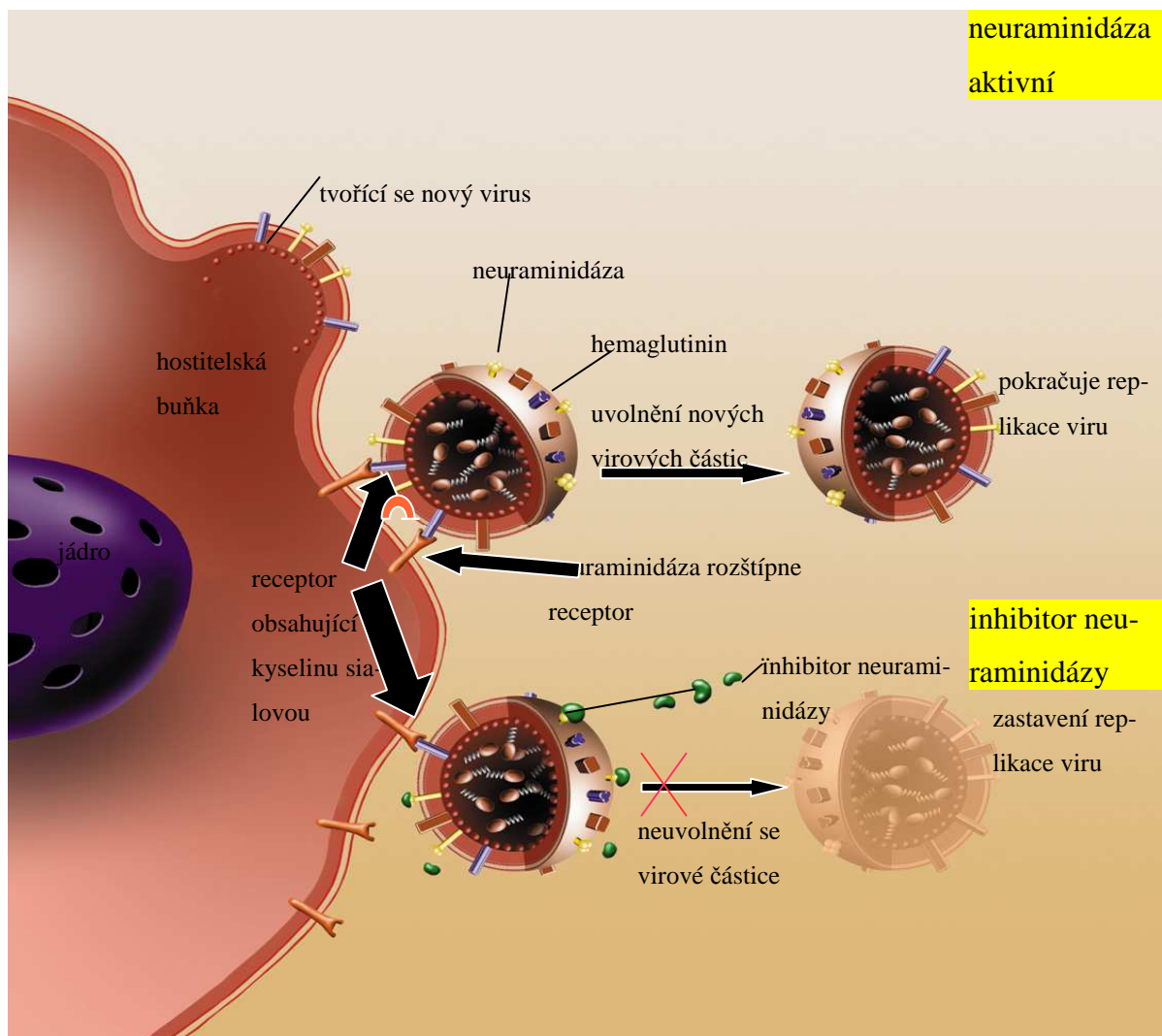
Amantadin a rimantadin jsou účinné v prevenci a léčbě proti chřipce typu A, nikoliv však proti typu B. Tato antivirotika blokují kanál tvořený M2 proteinem, čímž zabrání vstupu vodíkových iontů. Následkem je pak znemožnění replikace viru (139-141). Podání antivirotik může být spojeno s výskytem nežádoucích účinků. Amantadin stimuluje vyplavení katecholaminů, což má vliv na centrální nervový systém (142). Z tohoto důvodu se mohou po podání vyskytnout deprese, nespavost či úzkost. Vysoké plazmatické koncentrace mohou způsobit halucinace či křeče (143-145). Z dalších nežádoucích účinků byly popsány zvracení, nauzea, dyspepsie (144, 146). Jsou-li tato antivirotika podávána denně, je jejich účinnost srovnatelná s inaktivovanými vakcínami. V nedávném sledování bylo dosaženo průměrné efektivity amantadinu a rimantadinu v prevenci chřipky 61% a 72% (147). V jiné studii, která porovnávala preventivní podávání amantadinu a rimantadinu bylo prokázáno, že amantadin zabránil 25% ILI případů a 61% případů potvrzené chřipky typu A, zkrátil též trvání horečky v průměru o jeden den. Rimantadin prokázal přibližně stejnou efektivitu, provedených studií je však mnohem méně než v případě amantadinu a údaje jsou tedy omezené. I v této studii byly popsány významné gastrointestinální nežádoucí účinky, častější účinky na CNS byly popsány po amantadinu. Z této studie vyplývá, že amantadin a rimantadin mají srovnatelnou účinnost v prevenci influenzy A u zdravých osob, rimantadin má méně nežádoucích účinků v porovnání s amantadinem (148). Tato antivirotika jsou účinná též v terapii chřipky, je-li s léčbou započato v prvních dvou dnech onemocnění (144, 146). Klíčovou úlohu zde sehrává

včasná diagnostika rychlými metodami. Obě antivirotika jsou nyní dostupná jen pro perorální podání. Velkým problémem této skupiny antivirotik je rezistence. CDC nedávno uveřejnila, že u 193 (92%) z 209 případů influenzy A způsobených virem H3N2 pocházejících od pacientů ze 26 různých států byla prokázána změna v aminokyselině 31 v M2 genu, která způsobí rezistenci k inhibitorům M2 kanálu (149, 150). Kanadské společnosti též oznámily stejnou mutaci ve srovnatelném poměru z izolátů, které byly nedávno testovány (151). Rezistence k amantadinu se může objevit velice rychle v průběhu léčby. Stačí k tomu jediná mutace na pozici aminokyseliny 26, 27, 30, 31 či 34 M2 proteinu, která způsobí zkříženou rezistenci k oběma antivirotikům – k amantadinu i rimantadinu (152-153). Rezistence se může objevit v průběhu terapie amantadinem či rimantadinem až u 1/3 pacientů (152, 154, 155). V průběhu léčby mohou rezistentní kmeny chřipky nahradit citlivé kmeny během 2-3 dnů po zahájení terapie (156, 157). Tyto rezistentní kmeny jsou často izolovány od osob umístěných v domovech důchodců, léčebnách dlouhodobě nemocných užívajících amantadin či rimantadin terapeuticky (154, 155).

V ČR je amantadin schválen k profylaxi a léčbě chřipky typu A. Preparát není vhodný pro děti do 12 let věku. Obchodní název preparátu je Viregyt – K, 100 mg tablety – užívá se 1-2 tablety denně. Flumadine (rimantadin) není v ČR registrován. V ČR je možno použít preparát Maridin (rimantadin), který je schválen pro profylaxi a léčbu chřipky typu A pro dospělé a děti od 1 roku věku. Na základě vysokého procenta rezistence k amantadinu a rimantadinu bylo americkou CDC rozhodnuto, že tato antivirotika nebudou používána v léčbě a profylaxi chřipky pro chřipkovou sezónu 2007/2008 (133).

3.3.3 Inhibitory neuraminidázy

Druhou skupinu protichřipkových antivirotik tvoří zanamivir a oseltamivir. Obě tyto látky působí stejným mechanismem na chřipku typu A i B (160-164). Jedná se o inhibitory neuraminidázy, obr. 5.



Obr. 5: Mechanismus působení inhibitorů neuraminidázy. Specifická protichřipková antivirovika druhé generace, mezi něž patří inhibitory neuraminidázy, jsou schopna blokovat aktivitu tohoto enzymu. Neuraminidáza hraje klíčovou úlohu v proniknutí viru do buňky a v uvolnění viru z infikované buňky. Nedochozí tak k uvolňování virů z hostitelské buňky. Základním předpokladem úspěchu je aplikace preparátu do 48 hodin od začátku vzniku hlavních klinických příznaků (Lesná V, Beran J. Protichřipkové vakcíny. Remedica 2006; 16: 399-407) podle Moscona A, 2005 (165).

Inhibice neuraminidázy předchází infekci a redukuje závažnost onemocnění. Pokusy na zvířatech poukazují na skutečnost, že neuraminidáza hraje úlohu v synergismu mezi infekcí způsobenou virem *Influenzy* a *Streptococcus pneumoniae*, což vysvětluje důvod snížení výskytu bakteriální pneumonie jako sekundární komplikace v průběhu terapie inhibitory neuraminidázy (165). Zanamivir byl dostupný pro inhalační podání, bohužel už není v ČR dostupný. Oseltamivir je dostupný pro perorální podání (Tamiflu). Z nežádoucích účinků se v průběhu užívání oseltamiviru nejčastěji objevuje nauzea a zvracení (166). Podání zanamiviru by mělo být zváženo u pacientů trpících chronickým respiračním onemocněním, jelikož může vyvolat bronchospasmus (167). Oba preparáty jsou doporučovány pro léčbu chřipky u

pacientů, u kterých netrvají příznaky onemocnění déle než dva dny. Na základě publikovaných výsledků je patrné, že příznaky onemocnění odezněly o 1-1,5 dne dříve ve skupině léčených osob ve srovnání se skupinou, které bylo podáno placebo (162-164). V některých studiích došlo i k poklesu četnosti komplikací jako je sinusitida, purulentní bronchitida, otitis media a další vyžadující antibiotickou terapii (162-164). Obě látky byly též účinné v prevenci onemocnění za předpokladu, že byly podány před expozicí chřipkovému viru v průběhu epidemie. Mutace vedoucí k rezistenci k inhibitorům neuraminidázy se objevuje asi u 1,5 % pacientů léčených oseltamivirem. Virus influenzy A H5N1 se záměnou aminokyseliny v neuraminidáze způsobující vysokou rezistenci k oseltamiviru byl izolován od 2 z 8 vietnamských pacientů v průběhu terapie oseltamivirem. Obě pacientky zemřely na chřipku typu A (H5N1), a to i přes včasné zahájení terapie u jedné z nich. To upozorňuje na skutečnost, že může dojít k rozvoji rezistence v průběhu terapie oseltamivirem, která je dále doprovázena zhoršením klinického stavu. V takovém případě by měla být terapie chřipky A H5N1 doplněna o další antivirotika (168). Na základě dosud získaných poznatků je možno formulovat obecná doporučení pro použití antivirotik pro prevenci a léčbu chřipky. Profylaxe by měla být podána osobám, pro které představuje chřipka riziko závažných komplikací a které z různého důvodu nebyly očkovány. Osoby s imunodeficitem by měly být očkovány, vzhledem k nízké imunitní odpovědi by jim též měla být profylakticky podána antivirotika v období epidemie. Profylaxe antivirotiky by měla být dále zvažena i u dalších skupin osob, jelikož kombinace očkování a profylaxe antivirotiky výrazně zvyšuje ochranu proti influenze. Inhibitory neuraminidázy je možno použít k léčbě a profylaxi influenzy typu A i B. V ČR je v současné době dostupný preparát Tamiflu (oseltamivir), pro dospělé ve formě tobolek, pro děti starší jednoho roku ve formě perorální suspenze. Přestože je cena inhibitorů neuraminidázy vyšší, je jejich užití preferováno vzhledem k působení proti viru chřipky typu B, nižšímu výskytu komplikací a nižšímu riziku vzniku rezistence.

3.4 Efektivita vakcinace

3.4.1 Obecné vymezení pojmu

Efektivita očkování závisí na věku a stavu imunitního systému jedince, na stupni shodnosti kmene použitého ve vakcíně s kmenem právě cirkulujícím v populaci v aktuální sezóně. V současné době existuje řada údajů týkajících se hodnocení efektivity vakcinace proti chřipce. Určitým problémem těchto studií je však určitá nekonzistentnost, různé typy použitých laboratorních metod, sledování «efficacy» či «effectiveness». Pod pojmem «efficacy» je třeba rozumět účinnost chřipkové očkovací látky proti laboratorně prokázané influenze, kdežto pod pojmem «effectiveness» je nutné rozumět klinickou účinnost protichřipkové vakcíny, tedy schopnost zabránit např. chřipce podobnému onemocnění (Influenza Like Illness), pneumonii nebo zhoršení základního klinického onemocnění.

3.4.2 Efektivita vakcinace u dospělé zdravé populace

V současné době je pro tuto věkovou skupinu celosvětově dostupných několik typů vakcín. Přestože jsou dostupné výsledky týkající se efektivity vakcinace, o klinické účinnosti (effectiveness) se stále pochybuje, což má zejména mezi lidmi za následek odmítání a nedůvěru v účinnost vakcíny. Cílem níže popsané přehledové studie bylo vyhodnotit účinnost (efficacy - předejít laboratorně potvrzenému onemocnění), klinickou účinnost (effectiveness – zabránit ILI, hospitalizacím, úmrtím) a následky provázející vakcinaci proti chřipce. Do studie byly zařazeny všechny randomizované či quasi-randomizované studie srovnávající očkování proti influenze s placebem u lidských dobrovolníků ve věku 16-65 let. Jednalo se o živé atenuované vakcíny, neživé vakcíny či jen některé jejich frakce. Celkem bylo zařazeno 48 studií: 38 klinických studií poskytujících data týkající se efficacy, effectiveness a následků zahrnujících 66248 osob, 8 srovnávacích nerandomizovaných studií hodnotících vztah vakcíny a závažných následků, další dvě studie hodnotící následky. Ty však nemohly být začleněny do celkového hodnocení získaných dat. Autoři dospěli k níže uvedeným výsledkům.

Inaktivovaná parenterálně aplikovaná vakcína měla klinickou účinnost (effectiveness) proti ILI 30% (95% CI 17%-41%), 80% (95%CI 56%-91%) účinnost (efficacy) proti influenze za předpokladu, že vakcinační kmen odpovídal právě cirkulujícímu kmeni a výskyt influenzy v populaci byl vysoký. Pokud k této situaci nedošlo, byla efektivita vakcinace (efficacy) nižší 50% (95%CI 27%-65%). Vakcinace měla skromný dopad na délku pracovní neschopnosti, ke zhodnocení hospitalizací a počtu komplikací nebylo k dispozici dostatečné množství dat.

Monovalentní celovirionová vakcína odpovídající právě cirkulujícímu kmeni měla vysokou účinnost (efficacy) 93% (95% CI 69%-98%) a klinickou účinnost (effectiveness) 66% (95%CI 51%-77%), z přehledu byly vyjmuty studie z období 1968 -1969. Ze závěrů této studie vyplývá, že protichřipkové vakcíny jsou účinné v redukci případů influenzy, zejména pokud vakcinační kmen odpovídá kmenu aktuálně cirkulujícímu. Naopak byla zaznamenána nižší účinnost (effectiveness) v prevenci chřipce podobných onemocnění (ILI). Nejlepším řešením v období pandemie se zdají být celovirionové monovalentní vakcíny (169). I ČR je místem, kde se provádí řada studií hodnotících efektivitu vakcinace proti chřipce. Ve Škodě Auto byla provedena studie hodnotící efektivitu očkování proti chřipce u mladé práceschopné populace. Do studie bylo zařazeno 23782 zaměstnanců, z nichž se 5079 nechalo v podzimních měsících roku 2000 očkovat vakcínou Begrivac. Onemocnění podobné chřipce postihlo 1,3% osob ve skupině očkovaných, ve skupině neočkovaných 6,9%, tzn. asi 5x více. Efektivita vakcinace dosahovala 81,2%. Očkování proti chřipce tak výrazně snižuje nemocnost v období epidemie (170).

3.4.3 Efektivita vakcinace u seniorů

Očkování osob starších 65 let je celosvětově doporučováno, jelikož se považuje tato věková skupina za vysoce rizikovou. Cílem níže popsané studie bylo zhodnotit dosavadní údaje týkající se účinnosti, klinické účinnosti a bezpečnosti chřipkových vakcín u osob starších 65 let. Do studie byly zařazeny randomizované či quasi- randomizované studie, kohortové studie, studie případů a kontrol hodnotící účinnost (efficacy) proti laboratorně potvrzené chřipce, nebo klinickou účinnost (effectiveness) proti chřipce podobným onemocněním nebo bezpečnost vakcíny. Studie byly seřazeny podle místa provedení studie (společnost, domov důchodců), podle stupně cirkulace viru a podobnosti vakcinačního a právě cirkulujícího kmene, podle typu podané vakcíny. Dále bylo sledováno souběžné podání s pneumokokovou vakcínou. Byla analyzována data týkající se influenzy, influenza like illness, hospitalizací, komplikací a úmrtí. Celkem byla do studie zařazena data z 64 studií hodnotících efficacy a effectiveness. V domovech pro seniory byla zaznamenána klinická účinnost (effectiveness) vakcíny proti ILI 23% (6-36%) za předpokladu, že cirkulace viru byla vysoká a vakcinační kmen vykazoval velkou shodu s kmenem právě cirkulujícím. Efektivita vakcíny proti influenze nebyla v tomto případě signifikantní (RR 1.04: 95%CI 0.43-2.51). Vakcíny, které odpovídaly cirkulujícímu kmeni, měly účinnost proti pneumonii 46% (30%-58%), přijetí do nemocnic 45% (16%-64%) a úmrtí na chřipku či pneumonii 42% (17%-59%). U seniorů žijících volně ve společnosti nebyla signifikantně prokázána účinnost proti chřipce (RR 0.19

95% CI 0.02 - 2.01), proti ILI (RR 1.05 95%CI 0.58 -1.89), či proti pneumonii. Vakcína vykazující vysokou podobnost s právě cirkulujícím kmenem vykazovala účinnost proti přijetí do nemocnice z důvodu influenzy a pneumonie 26% (12%-38%) a mortalitu ze všech příčin v 42% (24%-55%). Závěrem autoři studie uvádějí, že v domovech důchodců či v zařízeních pro dlouhodobě nemocné je vakcinace nejúčinnější v prevenci komplikací, podmínky pro vakcinaci jsou tedy naplněny. Naopak se pozastavují nad účinností vakcinace pro osoby žijící mimo tato zařízení (171).

Mezi institucionalizovanými seniory byla provedena v chřipkových sezónách 2003/2004/2005 klinická studie k vyhodnocení efektivity imunizace proti chřipce v ČR. Bylo do ní zahrnuto během prvního roku 1250 osob a v druhém roce 1383 osob umístěných v 16 domovech důchodců v Královéhradeckém a Pardubickém kraji. V obou letech dosáhla efektivita vakcinace proti chřipce v prevenci akutní respirační infekce 41,9%, resp. 45,1% a v prevenci úmrtí na ARI 87,7%, resp. 65%. Výsledky prvního roku této studie potvrdily skutečnost, že očkování proti chřipce u starších osob nezabrání onemocnění, ale zabrání hospitalizaci či je schopno ve vysokém procentu zabránit úmrtí. Na těchto číslech se významnou mírou podílí fakt, že v sezóně 2004/2005 se vyskytovalo ve sledovaném souboru 9x více případů chřipky. Očkování ve skupině seniorů umístěných v domovech důchodců prokázalo velice pozitivní efekt ve snižování zdravotních následků způsobených chřipkovým virem (170).

3.4.4 Efektivita vakcinace u dětí

Děti patří mezi skupinu, která je chřipkou postižena nejčastěji, riziko komplikací představuje zejména pro malé děti. Účelem níže uvedené studie bylo zhodnotit účinnost vakcinace (prevence laboratorně potvrzené influenzy) a klinickou účinnost (prevence chřipce podobného onemocnění) a zdokumentovat nežádoucí účinky spojené s vakcinací. Do studie bylo zařazeno 51 studií, kterých se celkem zúčastnilo 263987 dětí do 16 let věku. Živé vakcíny prokázaly účinnost 79% (95% CI 48%-92%), klinickou účinnost 33% (95% CI 28% -38%) u dětí starších 2 let ve srovnání s placebem či žádnou intervencí. Inaktivované vakcíny měly nižší efektivitu 59% (95% CI 41% - 71%) než živé vakcíny, ale stejnou klinickou účinnost 36% (95% CI 24% - 46%). U dětí do dvou let byla efektivita inaktivované vakcíny stejná v porovnání s placebem. Závěrem studie autoři uvádějí, že protichřipkové vakcíny jsou efektivní u dětí starších dvou let, ale u dětí do dvou let je omezený počet dat. Znatelný rozdíl byl zaznamenán mezi účinností (efficacy) a klinickou účinností (effectiveness). Překvapením byl nález jen jedné studie hodnotící inaktivovanou očkovací látku u dětí do dvou let, na základě

které byla doporučena celoplošná vakcinace zdravých dětí ve věku od 6 měsíců věku v USA a v Kanadě. Pro celosvětové plošné doporučení vakcinace dětí by bylo žádoucí mít k dispozici další výsledky studií (172).

4 Metodika

4.1 Design studie, aktivní a pasivní fáze

Název studie:

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, mezinárodní a multicentrická studie fáze IV, která má prokázat účinnost očkovací látky proti chřipce Fluarix společnosti GlaxoSmithKline Biologicals podané nitrosvalově dospělým osobám

Tato studie byla schválena Etickou komisí FNHK Hradec Králové a Státním ústavem pro kontrolu léčiv v Praze. Proběhla v souladu se Správnou klinickou praxí a Helsinskou deklarací. Cílem této studie bylo prokázat účinnost vakcíny Fluarix ve srovnání s placebem u dospělých v prevenci kultivačně potvrzené chřipky A a/nebo B pro antigeně shodné kmeny s kmeny obsaženými ve vakcíně. Jednalo se o randomizovanou (2:1), dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii ve dvou paralelních skupinách. Studie probíhala zároveň v ČR (1 centrum Hradec Králové) a ve 14 centrech na území Finska. Celkově bylo do tohoto projektu zařazeno v rámci aktivní fáze studie na území obou států 7652 dospělých osob, z nichž 460 bylo zařazeno do tzv. podskupiny. U těchto osob byly sledovány imunogenní a reaktogenní vlastnosti vakcíny. V období sledování byl u všech účastníků studie monitorován výskyt chřipce podobného onemocnění (ILI – Influenza Like Illness). Pokud došlo u klienta k výskytu ILI, byl proveden odběr biologického materiálu a následně laboratorní vyšetření k diagnostice influenzy. Onemocnění bylo uzavřeno a příznaky zhodnoceny na následné návštěvě u lékaře studie, která se konala za 14-21 dní po návštěvě 1. U všech účastníků studie byl po celou dobu sledován výskyt SAE (závažných nežádoucích účinků), výskyt pneumonie a u žen reprodukčního věku nově vzniklá těhotenství. Délka účasti subjektu ve studii byla přibližně 6-8 měsíců. Při ukončení účasti subjektu ve studii byl proveden závěrečný telefonát.

4.2 Hodnocená očkovací látka

Ve studii byla použita očkovací látka Fluarix společnosti GlaxoSmithKline Biologicals. Tato společnost uvedla vakcínu na trh v roce 1992. Od té doby bylo celosvětově distribuováno přes 150 miliónů dávek této vakcíny. Vakcína je registrována ve 104 zemích světa. V létě 2005 byl Fluarix registrován v USA. Ve studii byla vakcína podána v souladu s registrací v České republice. Vakcína splňovala doporučení WHO pro severní hemisféru a rozhodnutí EU pro

sezónu 2006/2007. Ve studii byly použity dvě šarže vakcíny. Jedná se o inaktivovanou splitovou (štěpenou) vakcínu, která pro tuto sezónu obsahovala štěpené viry chřipky s následujícími antigeny:

1. A/New Caledonia/20/99 (H1N1) IVR-116 – varianta A/New Caledonia/20/99: 15ug
2. A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) – varianta A/Wisconsin/67/2005: 15ug
3. B/Malaysia/2506/2004 – varianta B/Malaysia/2506/2004: 15ug

v dávce 0,5 ml.

Vakcíny byly dodány firmou GlaxoSmith Kline Biologicals. Byly skladovány při teplotě +2 až +8 ° C. Tato teplota byla nepřetržitě monitorována a zapisována každý den. Jako placebo byl v této studii použit fyziologický roztok.

4.3 Aktivní fáze studie – nábor, randomizace, zaslepení, podskupina

Aktivní fáze studie probíhala v období 9/2006-11/2006, v ČR na Klinice infekčních nemocí v Hradci Králové. O možnosti účastnit se této studie se zájemci dozvěděli díky letákům či reklamě na prostředku hromadné dopravy. Osloveni byli též lidé, kteří se již zúčastnili podobného sledování v předchozím roce. Zájemci měli možnost zavolat na bezplatnou linku, získat potřebné informace, zaregistrovat se a objednat se na první návštěvu (Visit 1). Informovaný souhlas jim byl odeslán k prostudování poštou. V úvodu první návštěvy Visit 1 podepsal subjekt informovaný souhlas. Ženám reprodukčního věku byl proveden těhotenský test. Všichni účastníci studie obdrželi digitální teploměr, kterým si změřili orální teplotu před vakcinací. V ordinaci lékaře byla zjištěna demografická data, odebrána anamnéza, provedeno základní fyzikální vyšetření a zkontrolována kritéria pro zařazení a nezařazení do studie (viz níže). Tato studie byla tzv. dvojitě zaslepena, tzn., že investigátor ani subjekt nevěděl, jaká látka byla aplikována.

Kritéria pro zařazení do studie:

- Účastníci, u kterých se zkoušející domnívá, že mohou a budou plnit požadavky protokolu (např. dostavit se na následné návštěvy ve studii, vyplňovat denní karty, bydliště v dostupné vzdálenosti od centra studie, dostupnost pro telefonické kontakty po celou dobu studie).
- Muž nebo žena ve věku 18-64 let včetně v době očkování
- Písemný informovaný souhlas získaný od subjektu

- Ženy musí být mimo koncepční období, t.j. po chirurgické sterilizaci nebo jeden rok po menopauze. Ženy v plodném věku musí abstinovat nebo používat vhodnou antikoncepční metodu (např. intrauterinní tělísko, orální antikoncepci, pesar nebo kondom v kombinaci s antikoncepčním gelem, krémem či pěnou, Norplant nebo Depoprovera) po dobu 30 dní před očkováním. Při zařazení do studie musí mít negativní těhotenský test a musí souhlasit s dodržováním těchto opatření po dobu 2 měsíců po očkování.

Kritéria pro nezařazení do studie:

- Používání jakéhokoliiv hodnoceného nebo neregistrovaného přípravku (léku/vakcíny) jiné než hodnocené vakcíny 30 dnů před očkováním nebo plánované použití během studie.
- Známá přecitlivělost na očkovací látku proti chřipce podanou dříve.
- Alergické onemocnění nebo reakce v anamnéze, která by pravděpodobně mohla vést k exacerbaci, na jakoukoliv složku vakcíny včetně vaječné bílkoviny, kuřecího proteinu, formaldehydu, thiomersalu, gentamicin sulfátu nebo desoxycholátu sodného.
- Akutní onemocnění v době zařazení. (Akutní onemocnění je definováno jako přítomnost středně těžkého nebo těžkého onemocnění s horečkou nebo bez ní. Očkovací látky mohou být podány osobám s mírným onemocněním, např. mírným KHCD bez nebo s mírně zvýšenou teplotou, tj. orální teplotou < 37,5 ° C).
- Podání jakékoliv jiné vakcíny proti chřipce pro sezónu 2006/2007.
- Těhotenství
- Chronické onemocnění plicního nebo kardiovaskulárního systému včetně astmatu.
- Anamnéza onemocnění vyžadující pravidelné zdravotní sledování nebo hospitalizace během předcházejícího roku z důvodu chronického metabolického onemocnění (včetně diabetes mellitus), renální dysfunkce, hemoglobinopatie, astmatu nebo imunosuprese (imunosuprese způsobené léky nebo lidským virem imunodeficiencie HIV).
- Dlouhodobé podávání (definované jako více než 14 dní) imunosupresiv nebo jiných léků ovlivňujících imunitu během 3 měsíců před očkováním (pro kortikosteroidy to znamená prednizon nebo jeho ekvivalent $\geq 0,5$ mg/kg/den).
- Podávání imunoglobulinů a/nebo krevních produktů během 3 měsíců před očkováním.

Dále byla provedena randomizace a byla aplikována vakcína. Randomizační seznam byl generován v GSK Biologicals v Rixensartu za použití standardního SAS (Statistical Analysis System) programu, který byl využit k číslování vakcín. Tento randomizační systém zajistil rozložení 1:1:1 (šarže 1, šarže 2, placebo). Vygenerované číslo léčby identifikovalo vakcínu, která byla určena danému subjektu. Investigátoři přímo v centrech používali internetový centrální randomizační systém SBIR (Simply Best Internet Randomization). Do tohoto systému bylo vloženo číslo subjektu, věk (mladší 50, 50-64), předchozí vakcinace proti chřipce pro sezónu 2005/2006 (yes, no) a SBIR určil číslo vakcíny. Jelikož se této studii mohla účastnit jen 1/3 osob, která byla v předchozím roce proti chřipce očkována, systém sám po naplnění tuto skupinu zablokoval. V průběhu randomizace SBIR též určil, zda subjekt bude náležet do podskupiny (sledování imunogenity a reaktogenity). Vakcína byla podána intramuskulárně do deltového svalu nedominantní paže. Subjekt byl poté 30 minut pod kontrolou zdravotníků pro případ výskytu vzácné anafylaktické reakce. Všem osobám byl vysvětlen postup při výskytu chřipce podobného onemocnění a byla jim předána karta, kam by v případě nemoci zaznamenávaly své příznaky.

Procedury, kterými subjekt musel projít a informace získané v rámci Visit 1:

- Informovaný souhlas
- Těhotenský test (u žen v reprodukčním věku)
- Změření tělesné teploty před očkováním
- Kontrola kritérií pro zařazení
- Kontrola kritérií pro nezařazení
- Demografická data
- Odběr anamnézy
- Fyzikální vyšetření
- Předchozí vakcinace proti chřipce v sezóně 2005/2006
- Internetová randomizace
- Odběr krve 4 ml (jen pro podskupinu)
- Vakcinace
- Distribuce denních karet pro zaznamenávání nežádoucích účinků po vakcinaci (jen pro podskupinu)

- Distribuce dokumentace popisující ILI (chřipce podobné onemocnění)
- Distribuce denních karet pro záznam příznaků pro případ výskytu ILI

Subset (podskupina)

Do této skupiny bylo zařazeno 460 subjektů na základě výběru SBIRu z celkového počtu účastníků. Těmto osobám byl před vakcinací proveden odběr krve, druhý odběr krve byl proveden za 21-28 dní po vakcinaci. V průběhu 21 dní po očkování (den 0-20) zaznamenávaly do denních karet subjekty nežádoucí účinky a konkomitantní medikaci. V této skupině byla sledována reaktogenita a imunogenita vakcíny.

Procedury, kterými subjekt musel projít v rámci Visit 2 za 21-28 dní (jen u podskupiny):

- Vrácení vyplněných denních karet
- Zaznamenání nežádoucích účinků a konkomitantní medikace investigátorem
- Odběr krve
- Kontrola eliminačních kritérií (viz níže)

Eliminační kritéria:

- Používání jakéhokoliv hodnoceného nebo neregistrovaného přípravku (léku/vakcíny jiné než hodnocené vakcíny) během studie.
- Podání jakékoliv jiné vakcíny proti chřipce během studie.
- Dlouhodobé podávání (definované jako více než 14 dní) imunosupresiv nebo jiných léků ovlivňujících imunitu (pro kortikosteroidy to znamená prednizon nebo jeho ekvivalent $\geq 0,5$ mg/kg/den) během studie.
- Podávání imunoglobulinů a/nebo krevních produktů během studie.

Výše uvedená kritéria byla zkontrolována při návštěvě Visit 2 u subjektů podskupiny a u všech účastníků studie v rámci závěrečného telefonátu. Pokud se v průběhu studie některé z kritérií stalo platným, nevyžadovalo to vyřazení subjektu ze studie, ale ovlivnilo to hodnocení účastníka v analýze podle protokolu ATP (viz níže).

4.4 Období sledování – metodika sledování chřipce podobných onemocnění, aktivní a pasivní kontakt

Období sledování začalo pro každý subjekt dnem zařazení do studie a trvalo do konce dubna. Subjekty byly sledovány z hlediska chřipce podobného onemocnění a bezpečnosti vakcíny. Jako chřipce podobné onemocnění bylo definováno onemocnění charakterizované výskytem alespoň jednoho celkového příznaku (horečka orálně $\geq 37,8$ ° C a/nebo myalgie) a současně alespoň jednoho respiračního příznaku (bolest v krku a/nebo kašel). Jako chřipková sezóna bylo pro daný stát definováno období začínající pondělkem týdne, kdy se objevily 2 kultivačně potvrzené případy influenzy ve studii, do konce týdne, kdy se objevila ve studii poslední kultivačně potvrzená influenza. Sledování chřipce podobných onemocnění (Influenza Like Illness) bylo prováděno v rámci pasivního a aktivního telefonního kontaktu. Pasivní telefonní kontakt byl realizován subjekty, které pomocí záznamníkového systému zanechaly zprávu o výskytu chřipce podobného onemocnění, závažné změně zdravotního stavu, těhotenství či o provedeném RTG plic (z důvodu možnosti výskytu pneumonie). Aktivní telefonní kontakt byl prováděn operátory Telemarketingu v Praze pravidelně každých 14 dní. Tyto kontakty se začaly uskutečňovat pro každý subjekt 14 dní po vakcinaci a trvaly do konce dubna. Subjekty byly dotazovány na výskyt ILI, závažné změny zdravotního stavu a provedení RTG snímku. Na základě zjištění onemocnění z aktivního či pasivního telefonního kontaktu byl subjekt kontaktován zdravotní sestrou z centra očkování, byly potvrzeny příznaky onemocnění a domluvena návštěva dle časových možností subjektu, nejlépe však do 24 hodin od začátku ILI, nejpozději do 5 dnů po začátku ILI. V průběhu návštěvy Visit 1 provedla zdravotní sestra výtěr z nosu a nosohltanu, předala subjektu základní volně prodejné léky – antipyretika, antitusika, expektorancia a mukolytika dle potřeby a zkontrolovala správné vyplňování denní karty. Do této karty subjekt zaznamenával příznaky onemocnění – horečku, kašel, bolest v krku, myalгии, pracovní neschopnost či absenci ze školy, počet návštěv u lékaře, užívání antibiotik, antivirotik a antipyretik. Za 14-21 dní po Visit 1 (Influenza Like Illness) byla provedena kontrolní návštěva (Visit 2) v ordinaci lékaře. Subjekt byl fyzikálně vyšetřen, byla předána a zkontrolována denní karta. V případě přetrvávání obtíží, byla indikována další vyšetření, FW, krevní obraz či RTG plic. V případě pozitivního nálezu byla subjektu zajištěna další léčba. Mezi dvěma ILI epizodami musel být interval alespoň 7 dní bez příznaků.

Procedury provedené v případě ILI epizody v rámci Visit 1:

- Kontrola příznaků ILI onemocnění sestrou
- Kontrola správného vyplňování denní karty

- Provedení výtěru z nosu a z nosohltanu
- Předání základních léků (antipyretika, antitusika, expektorancia)

Procedury provedené v případě ILI epizody v rámci Visit 2:

- Předání vyplněných denních karet
- Fyzikální vyšetření
- V případě potřeby další vyšetření (FW, krevní obraz, RTG plic)

Na konci studie byly všechny subjekty telefonicky kontaktovány a byla zkontrolována eliminační kritéria (viz výše), konkomitantní medikace a vakcinace, výskyt závažné změny zdravotního stavu.

4.5 Metodika provedení odběru, skladování a transportu biologického materiálu

Odběr krve, příprava séra

Odběr krve byl proveden u subjektů zařazených do podskupiny v den zařazení do studie (den 0 – Visit 1) a za 21-28 dní (Visit 2). U této skupiny osob se hodnotila imunogenita a reaktogenita vakcíny. Při každé návštěvě bylo odebráno maximálně 4 ml venózní krve užitím systému Vacuteiner. Poté byla krev ponechána 30-60 minut při pokojové teplotě a následně centrifugována po dobu 10 minut při 3000 otáčkách za minutu. Sérum bylo rozpipetováno za aseptických podmínek sterilní pipetou do předem připravených trubiček a skladováno při teplotě -20 °C. Vzorky byly transportovány do GlaxoSmithKline Biologicals.

Provedení výtěru z nosu a nasopharyngu

Odběr tohoto biologického materiálu byl proveden zdravotní sestrou, která navštívila subjekt v případě objevení se chřipce podobného onemocnění (ILI). Byla snaha provést výtěr vždy do 24 hodin po začátku onemocnění, nejpozději však do 5 dní od začátku onemocnění. Preferováno bylo provést toto vyšetření před započatím užívání antimikrobiální terapie. Pokud byla již započata terapie antibiotiky či antivirotyky, byl stěr proveden, ale užívané léky byly zaznamenány do denní karty. Nejvhodnější dobou pro provedení stěru je ráno před snídaní. Pokud nebylo možno provést stěr ráno, byl subjekt požádán, aby alespoň hodinu před stěrem nejedl. Stěr byl proveden dvěma vatovými štětičkami – jedna pro nasální stěr z obou nosních dírek, druhá pro stěr z nosohltanu. Obě štětičky byly poté umístěny do zkumavky obsahující M4RT virové transportní medium. Vzorky byly skladovány při teplotě -70 °C a poté transportovány do laboratoří vybraných GlaxoSmithKline Biologicals.

4.6 Metodika provedení laboratorních vyšetření u podskupiny, u osob s ILI

Laboratorní vyšetření u podskupiny

Z krevních sér odebraných v den 0 a v den 21-28 u subjektů podskupiny byla v rámci hodnocení imunogenity vakcíny prováděna hemaglutinačně inhibiční reakce. Protilátky proti hemaglutininu byly měřeny použitím metody popsané WHO Collaborating Center for Influenza, Centers for Disease Control, Atlanta, USA (1991). Měření titru protilátek bylo prováděno na rozmrzlých sérech standardizovanou a všeobecně uznávanou metodou používající 4 hemaglutinin inhibiční jednotky (4 HIU) příslušného antigenu a suspenzi 0,5% kuřecích erytrocytů. V sérech byl stanovován titr protilátek proti hemaglutininu, začínající na hladině 1:10 až 1:20480. Jako konec titrace byl uznán moment, kdy při nejvyšším ředění došlo ke kompletní (100%) inhibici hemaglutinace.

Laboratorní vyšetření u osob s ILI

U osob, u kterých se vyskytlo chřipce podobné onemocnění, byl proveden výtěr z nosu a nosohltanu. Tento materiál byl dále vyšetřován v různých laboratořích ve Velké Británii, Belgii a USA k průkazu influenzy (tab. 4).

Tab. 4: Přehled vyšetřovacích metod ve studii FluarixUS-006

Vzorek	Test	Typ testu	Výsledek testu	Laboratoř
Výtěr z nosu/ nosohltanu	Kultivace viru na MDCK a RMK buněčných liniích (2 pasáže *) + imunofluorescence	Kvalitativní	Pozitivní či negativní na chřipku, výsledek založen na cytopatickém efektu či hemaadsorpci Identifikace influenzy A či B založená na imunofluorescenčním vyšetření	Quest diagnostics Clinical trials Laboratory Velká Británie
Výtěr z nosu/ nosohltanu	RT-PCR	Kvalitativní	Pozitivní či negativní na chřipku	GSK Biologicals Laboratory, Rixensart Belgie
Výtěr z nosu/ nosohltanu nebo izolát z kultivace viru pocházející z výtěru	Hemaglutinin-inhibiční test	Kvalitativní	Identifikace vakcíně odpovídajících či neodpovídajících typů viru založená na rozdílu v HI titrech referenčních antisér mezi izoláty a vakcinačními kmeny	Dr John Treanor University of Rochester Vaccine Evaluation Unit Influenza Serology Laboratory, USA

Negativní vzorky byly vyšetřeny v druhé buněčné pasáži, MDCK = Madin Darby Canine Kidney, RMK = Rhesus Monkey Kidney

4.7 Metodika hodnocení efektivity vakcinace

Hodnocení účinnosti (efficacy) vakcíny bylo založeno na identifikaci subjektů se suspektní ILI epizodou a provedení stěru z nosu a nosohltanu v počátku onemocnění k provedení:

- kultivace viru
- identifikace influenzy A a/nebo B
- klasifikace viru influenzy A a/nebo B jako shodné s vakcinačními kmeny či nikoliv pomocí serologických testů
- testování na influenzu A a/nebo B pomocí RT-PCR

Pro hodnocení efektivity vakcinace byly ve studii použity 3 kohorty

- 1) **Celková kohorta očkovaných** obsahovala všechny očkované subjekty. Pro hodnocení efektivity očkování začalo sledovací období v této kohortě dnem 0, v den kdy byl subjekt očkován. Tato kohorta byla použita pro výpočet všech výstupů.
- 2) **ATP (podle protokolu) kohorta pro hodnocení efektivity** obsahovala tyto subjekty:
 - Subjekty, které dostaly vakcínu dle randomizačního přidělení
 - Subjekty, kterým byla vakcíny podána podle protokolu
 - Subjekty, které nedostaly vakcínu zakázanou v protokolu po dobu studie
 - Subjekty, u kterých nebyl odslepen randomizační kód
 - Subjekty, které neužívaly konkomitantní medikaci zakázanou v protokolu
 - Subjekty bez zdravotních problémů popsaných v protokolu
 - Subjekty, které byly exponovány nákaze v období sledování, tzn. za 2 týdny po vakcinaci až do konce studie.

Tato kohorta byla využita pro všechny výstupy s výjimkou ILI případů.

- 3) **ATP kohorta pro hodnocení efektivity – «chřipková sezóna»**
 - trvala od prvního dne týdne, kdy došlo k potvrzení dvou případů kultivačně prokázané influenzy ve studii do posledního dne týdne, kdy byl ve studii zachycen poslední případ kultivačně potvrzené influenzy
 - byla použita jen pro výstupy týkající se ILI

Výpočet efektivity vakcinace :

Efektivita (efficacy) vakcinace byla v této studii počítána takto:

$$VE = 1 - \frac{n1/N1}{n2/N2} = 1 - \frac{n1}{rn2}$$

kde:

- $n1$ = počet případů ve skupině vakcinovaných
- $N1$ = počet subjektů ve skupině vakcinovaných
- $n2$ = počet případů ve skupině placebo
- $N2$ = počet subjektů ve skupině placebo
- $N1/N2 = r$

Podmíněně k celkovému počtu případů $n = n1 + n2$ a r , označme p procento případů ve skupině očkovaných

$$VE = 1 - \frac{n1}{n} * \frac{n}{r(n-n1)} = 1 - p * \frac{1}{r(1-p)} = 1 - \frac{p}{r(1-p)}$$

kde $p = n1/n$ má binomické rozložení

Je zde tedy monotónní spojení mezi VE (vaccine efficacy), skutečnou účinností vakcíny a p , skutečnou proporcí subjektů ve skupině 1 a mezi celkovým počtem případů v obou skupinách. 95% interval spolehlivosti pro účinnost vakcíny byl odvozen od 95% intervalu spolehlivosti z p . Jako přídatné analýzy byla stanovena účinnost vakcinace (vaccine efficacy) jako 1 minus poměr incidencí (započítávající období sledování). Období sledování bylo definováno jako období ode dne vakcinace do:

- do začátku první epizody
- do ukončení studie pro subjekty, které dokončily studii bez ILI onemocnění
- do datumu posledního kontaktu u subjektů, které byly vyřazeny a neobjevilo se u nich ILI onemocnění

Primární analýza byla založena na celkové kohortě očkovaných. Druhotná analýza byla provedena na ATP kohortách pro hodnocení efektivity (efficacy).

Přehled případů chřipky

- Byly spočítány celkové počty ILI případů po skupinách a počty kultivačně potvrzené influenzy

Analýza efektivity vakcinace:

- Attak rate v každé skupině (porovnání použitím Fisher's Exact testu) a účinnost očkování (vaccine efficacy VE) u kultivačně prokázané influenzy A a/nebo B pro

kmeny antigenně shodné s kmeny vakcinačními byly vypočítány pro interval spolehlivosti 95%CI. Primární cíl byl splněn, byl-li spodní limit intervalu spolehlivosti pro účinnost vakcíny (vaccine efficacy) u kultivačně potvrzené influenzy A a/nebo B pro antigenně shodné kmeny s kmeny vakcinačními nad 35%.

- Účinnost vakcíny (vaccine efficacy) proti kultivačně potvrzené influenze A a/nebo B pro kmeny antigenně shodné s kmeny vakcinačními v termínech poměru incidencí (braní v potaz délky sledovacího období u subjektů) s 95% intervalem spolehlivosti :

Attack rates (porovnány užitím Fisher's Exact test) a účinnosti vakcíny (VE) pro následující cíle byly vypočítány s 95% intervalem spolehlivosti:

- kultivačně potvrzená influenza A a/nebo B podle šarže vakcíny, pro kmeny antigenně shodné s kmeny vakcinačními
- kultivačně potvrzená influenza A a/nebo B pro jakýkoli kmen
- všechna chřipce podobná onemocnění (ILI)

4.8 Metodika analýzy základních demografických dat

Demografická data (věk, pohlaví a rasa) v každé kohortě studie byly sumarizovány celkově a v jednotlivých vakcinačních skupinách. Průměrný věk (v letech) podle pohlaví byl vypočítán celkově a v jednotlivých vakcinačních skupinách. Počet a procento subjektů s předchozí vakcinací proti chřipce v loňské sezóně byly umístěny do tabulek podle vakcinačních skupin.

4.9 Metodika hodnocení reaktogenity a bezpečnosti vakcíny

Hodnocení bezpečnosti vakcíny bylo založeno na sledování výskytu závažných nežádoucích účinků (SAE) a jejich možného vztahu k provedené vakcinaci u všech subjektů po celou dobu studie. Informace o výskytu SAE byly získávány na základě aktivních a pasivních telefonních kontaktů. V případě potvrzení výskytu SAE bylo investigátorem vyplněno hlášení o výskytu SAE a do 24 hodin byl informován sponzor studie. Stav subjektu byl sledován až do uzavření stavu.

Reaktogenita vakcíny byla sledována u podskupiny 460 osob, u kterých se hodnotil výskyt, intenzita a vztah k vakcinaci v případě výskytu nedotazovaných nežádoucích účinků v průběhu 21 dnů po očkování (den 0-20). V případě výskytu nežádoucího účinku po vakcinaci, zaznamenal subjekt tuto skutečnost do denní karty. Za nežádoucí účinek je považován výskyt

neobvyklé změny zdravotního stavu (příznak, onemocnění, laboratorní nález) u subjektu, který je časově spjat s podáním vakcíny, ať již je či není ve vztahu k vakcíně. Tento stav byl hodnocen subjektivně subjektem podle škály intenzity:

- 1 (mírná) = AE, která je snadno tolerovatelná, způsobuje minimální dyskomfort, neovlivňuje každodenní aktivity
- 2 (střední) = AE, která způsobuje dyskomfort, který ovlivňuje každodenní aktivity
- 3 (silná) = AE, která znemožňuje každodenní aktivity (u dospělých vede např. k pracovní nechopnosti)

Kohorta pro hodnocení reaktogenity obsahovala subjekty, které:

- dostaly vakcínu podle randomizačního přiřazení
- dostaly vakcínu podle protokolu
- nedostaly vakcínu zakázanou v protokolu
- nebyl odslepen randomizační kód

4.10 Metodika hodnocení imunogenity vakcíny

Hodnocení imunogenity vakcíny bylo prováděno u podskupiny 460 osob, kterým byl odebrán v den 0 a v den 21-28 vzorek krve k vyšetření protilátek proti hemaglutininu. Pro hodnocení výsledků byla využita stejná kohorta jako pro hodnocení reaktogenity, pokud nedošlo k porušení eliminačního kritéria. Na základě získaných laboratorních výsledků byly pro každou skupinu (Fluarix a Placebo) a pro každý vakcinační kmen stanoveny tyto parametry: geometrický titr protilátek (GMT) (den 0 a den 21-28), sérokonverze (den 21-28), sérokonverzní faktor (den 21-28) a séroprotekce (den 0 a den 21-28) pro 95% interval spolehlivosti a pro věkové kategorie 18-49, 50-64 let (tab. 5).

- Cut-off hodnota protilátek proti vakcinačním antigenům byla definována laboratoří před provedením vyšetření
- Jako séronegativní byl považován subjekt, jehož titr protilátek byl pod cut-off hodnotou
- Sérokonverze byla definována jako procento subjektů s:
prevakcinačním titrem HI protilátek (den 0) $< 1:10$ a postvakcinačním titrem (den 21-28) $\geq 1:40$
nebo prevakcinačním titrem HI protilátek (den 0) $\geq 1:10$ a postvakcinačním zvýšením $\geq 4x$
- Séroprotekce byla definována jako procento osob s titrem HI protilátek $\geq 1:40$

- Sérokonverzní faktor byl definován jako GMT postvakcinační dělený GMT prevakcinačním
- GMTs (geometrické titry protilátek) byly spočítány jako obrácené logaritmy průměrů dekadických logaritmů koncentrace/titr. Protilátky koncentrace/titr pod cut-off hodnotou metody dostaly arbitrární hodnotu - polovinu cut-off hodnoty pro účely výpočtu.

Tab. 5: Přehled stanovení kritérií imunogenity vakcíny v této studii

	<i>Den 0</i>	<i>Den 21-28</i>
Séroprotekce	x	x
Sérokonverze		x
Konverzní faktor		x
GMT (geometrický titr protilátek)	x	x

5 Výsledky

5.1 Demografické ukazatele, zařazení, vyřazení, ČR a Finsko

Celkem bylo do studie v průběhu dvou měsíců zařazeno 7652 osob. V tabulce 6 jsou uvedeny počty subjektů zařazených do studie v ČR a ve Finsku. Dále je zde uvedeno procentuální a početní zastoupení subjektů ve skupině Fluarix a ve skupině Placebo.

Tab. 6: Přehled zařazených subjektů do studie podle země (celková vakcinační kohorta)

	Fluarix N = 5103		Placebo N = 2549		Celkem N = 7652	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ČR	2664	52.2	1332	52.3	3996	52.2
Finsko	2439	47.8	1217	47.7	3656	47.8

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

n = počet subjektů v dané kategorii

% = procento z celkového počtu v dané kategorii

Z celkového počtu 7652 zařazených 7471 subjektů účast ve studii dokončilo, 181 osob bylo vyřazeno. Tabulka 7 přehledně znázorňuje počet subjektů zařazených do studie, subjektů, které dokončily účast ve studii a těch, které byly vyřazeny, včetně údajů důvodu, který vedl k tomuto kroku. Údaje platí pro celkovou vakcinační kohortu.

Tab. 7: Přehled subjektů zařazených do studie, dokončivších účast ve studii a vyřazených ze studie (celková vakcinační kohorta)

	Fluarix	Placebo	Celkem
Počet očkovaných subjektů	5103	2549	7652
Počet subjektů, které dokončily účast ve studii	4978	2493	7471
Počet vyřazených subjektů	125 (2.4%)	56 (2.2%)	181 (2.4%)
Důvody vyřazení ze studie:			
Souhlas s vyřazením	2	1	3
Ztracen ze sledování	122	55	177
Přestěhoval se z místa provádění studie	1	0	1

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

Dokončení účasti ve studii = počet subjektů, u kterých byl proveden poslední kontakt

Do podskupiny pro hodnocení bezpečnosti, imunogenity a reaktogenity vakcíny bylo iniciálně zařazeno 460 osob z celkového počtu 7652. Imunogenita byla hodnocena u 439 subjektů. V tabulce 8 je uveden celkový počet osob zařazených do podskupiny, důvody vyloučení z

kohorty pro hodnocení imunogenity. Pro hodnocení imunogenity mohl být zařazen každý dobrovolník, od kterého byly získány párové vzorky sér, a který prošel sítím eliminačních kritérií (např. současné očkování jinou vakcínou). Pro hodnocení reaktogenity byl zařazen každý dobrovolník, který dodal vyplněnou denní kartu se záznamem místních a celkových nežádoucích účinků po očkování chřipkovou vakcínou nebo placebem.

Tab. 8: Počet subjektů zařazených do podskupiny, monitorovaných pro reaktogenitu a imunogenitu vakcíny (kohorta pro hodnocení imunogenity a reaktogenity vakcíny)

	<i>Fluarix</i>			<i>Placebo</i>			<i>Celkem</i>		
	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>%</i>
Celkový počet zařazených do podskupiny							460		
Celkem očkování v podskupině	305			155			460		100
ATP kohorta pro hodnocení reaktogenity	305			155			460		100
Porušení protokolu (inclusion/exclusion kritéria)	1	1		0	0		1	1	
Podání medikace zakázané v protokolu	0	0		1	1		1	1	
Existující zdravotní stav zakázaný v protokolu	1	1		1	1		2	2	
Nespolupráce při dodržování dat odběrů krevních vzorků	10	11		4	4		14	15	
Chybění esenciálních serologických dat	2	2		1	1		3	3	
ATP kohorta pro hodnocení imunogenity vakcíny	291			148			439		95.4%

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

% = procento subjektů v ATP kohortě pro hodnocení reaktogenity a imunogenity v porovnání s celkovou vakcinační kohortou

s = počet subjektů s porušením daného kritéria

n = počet subjektů s porušením daného kritéria mimo subjekty, které byly již vyloučeny z jiného důvodu (subjekt mohl být vyloučen z více důvodů)

Tabulka 9 uvádí demografické ukazatele v celkové vakcinační kohortě. Průměrný věk je srovnatelný v obou skupinách.

Tab. 9: Demografické ukazatele (celková vakcinační kohorta)

		<i>Fluarix N = 5103</i>		<i>Placebo N =2549</i>		<i>Celkem N = 7652</i>	
<i>Charakteristika</i>	<i>Parametr</i>	<i>Hodnota či počet n</i>	<i>%</i>	<i>Hodnota či počet n</i>	<i>%</i>	<i>Hodnota či počet n</i>	<i>%</i>
<i>Věk (v letech)</i>	<i>Průměr</i>	40.0	-	39.7	-	39.9	-
	<i>SD</i>	13.26	-	13.31	-	13.28	-
	<i>Median</i>	41.0	-	40.0	-	41.0	-
	<i>Minimum</i>	18	-	18	-	18	-
	<i>Maximum</i>	66	-	64	-	66	-
<i>Pohlaví</i>	<i>Žena</i>	3069	60.1	1542	60.5	4611	60.3
	<i>Muž</i>	2034	39.9	1007	39.5	3041	39.7
<i>Rasa</i>	<i>Běloch pocházející z Evropy</i>	5097	99.9	2547	99.9	7644	99.9

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = celkový počet subjektů

n/% = počet/ procento subjektů v dané kategorii

SD = směrodatná odchylka

Věk = v letech v době vakcinace

V tabulce 10 jsou znázorněny demografické ukazatele v podskupině hodnotící reaktogenitu očkovací látky (kohorta pro hodnocení reaktogenity vakcíny). Průměrný věk je srovnatelný v obou skupinách.

Tab. 10: Demografické ukazatele v podskupině hodnotící reaktogenitu vakcíny (ATP kohorta pro hodnocení reaktogenity vakcíny)

		<i>Fluarix N = 305</i>		<i>Placebo N =155</i>		<i>Celkem N = 460</i>	
<i>Charakteristika</i>	<i>Parametr</i>	<i>Hodnota či počet n</i>	<i>%</i>	<i>Hodnota či počet n</i>	<i>%</i>	<i>Hodnota či počet n</i>	<i>%</i>
<i>Věk (v letech)</i>	<i>Průměr</i>	40.1	-	39.9	-	40.1	-
	<i>SD</i>	14.07	-	14.51	-	14.20	-
	<i>Median</i>	42.0	-	42.0	-	42.0	-
	<i>Minimum</i>	18	-	18	-	18	-
	<i>Maximum</i>	66	-	62	-	66	-
<i>Pohlaví</i>	<i>Žena</i>	194	63.6	94	60.6	288	62.6
	<i>Muž</i>	111	36.4	61	39.4	172	37.4
<i>Rasa</i>	<i>Běloch pocházející z Evropy</i>	304	99.7	154	99.4	458	99.6

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = celkový počet subjektů

n/% = počet/ procento subjektů v dané kategorii

SD = směrodatná odchylka

Věk = v letech v době vakcinace

V tabulce 11 jsou znázorněny demografické ukazatele v podskupině hodnotící imunogenitu očkovací látky (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity vakcíny). Průměrný věk je srovnatelný v obou skupinách.

Tab. 11: Demografické ukazatele v podskupině hodnotící imunogenitu (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity)

Charakteristika	Parametr	Fluarix N = 291		Placebo N =148		Celkem N = 439	
		Hodnota či počet n	%	Hodnota či počet n	%	Hodnota či počet n	%
Věk (v letech)	Průměr	40.0	-	40.0	-	40.0	-
	SD	14.10	-	14.55	-	14.24	-
	Median	42.0	-	42.0	-	42.0	-
	Minimum	18	-	18	-	18	-
	Maximum	64	-	62	-	64	-
Pohlaví	Žena	187	64.3	90	60.8	277	63.1
	Muž	104	35.7	58	39.2	162	36.9
Rasa	Běloch pocházející z Evropy	291	100.0	147	99.3	438	99.8

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = celkový počet subjektů

n/% = počet/ procento subjektů v dané kategorii

SD = směrodatná odchylka

Věk = v letech v době vakcinace

5.2 Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané chřipce pro kmeny antigeně shodné s kmeny vakcinačními

V tabulce 12 a 13 jsou uvedeny údaje hodnotící efektivitu očkování (efficacy) proti kultivačně prokázané chřipce pro kmeny antigeně shodné s kmeny vakcinačními. Celkem se podařilo kultivačně prokázat 145 případů influenzy, z nichž se v 123 případech jednalo o shodný typ viru s kmenem vakcinačním. Efektivita vakcinace dosáhla hodnoty 66,9% v celkové kohortě očkovaných.

Tab. 12: Přehled kultivačně potvrzených případů chřipky A a/nebo B a jejich antigenní shoda s kmeny vakcinačními (celková kohorta očkovaných)

Celkem N = 145		Fluarix N = 63		Placebo N = 82	
Kmen	Antigenní shoda	n	%	n	%
Influenza A H1N1	Shodný	0	0.0	0	0.0
	Neshodný	0	0.0	1	1.2
	Neurčeno	0	0.0	0	0.0
Influenza A H3N2	Shodný	49	77.8	74	90.2
	Neshodný	8	12.7	3	3.7
	Neurčeno	3	4.8	1	1.2
Influenza B	Shodný	0	0.0	0	0.0
	Neshodný	3	4.8	3	3.7
	Neurčeno	0	0.0	0	0.0

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n = počet subjektů v dané kategorii

% = n/N subjektů s dostupnými výsledky x 100

Tab. 13: Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané influenze A a/nebo B pro kmeny antigenně shodné s kmeny vakcinačními (celková kohorta očkovaných)

Skupina				n/N			VE			P - hodnota
	N	n+	n	%	LL	UL	%	LL	UL	
Fluarix	5103	49	49	1.0	0.7	1.3	66.9	51.9	77.4	< 0.001
Placebo	2549	74	74	2.9	2.3	3.6	-	-	-	-

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n+ = počet případů v každé skupině

n = počet subjektů s alespoň jedním případem v každé skupině

AR = attack rate = n/N (%)

VE (%) = účinnost vakcinace

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

P-hodnota = pro oboustranný Fisherův exaktní test

5.3 Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané chřipce A a/nebo B pro jakýkoli kmen

Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané chřipce A a /nebo B pro jakýkoli kmen vyskytující se v populaci dosáhla v této studii 61,6%. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 14.

Tab. 14: Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané chřipce A a/nebo B pro jakýkoli kmen (celková vakcinační kohorta)

VE proti	Skupina				n/N			VE		
		N	n+	n	%	LL	UL	%	LL	UL
Kultivačně prokázaná chřipce A a/nebo B pro jakýkoliv kmen	Fluarix	5103	63	63	1.2	0.9	1.6	61.6	46.0	72.8
	Placebo	2549	82	82	3.2	2.6	4.0	-	-	-

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n = počet subjektů s alespoň jedním případem v každé skupině

n+ = počet případů v každé skupině

AR = attack rate = n/N (%)

VE (%) = účinnost vakcinace

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

5.4 Efektivita vakcinace proti výskytu ILI (chřipce podobnému onemocnění)

Efektivita vakcinace proti výskytu ILI (tzn. všech chřipce podobných onemocnění) pro celkovou vakcinační kohortu dosáhla v této studii hodnoty 17,9%. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 15.

Tab. 15: Efektivita vakcinace proti výskytu ILI (celková vakcinační kohorta)

VE proti	Skupina				n/N			VE		
		N	n+	n	%	LL	UL	%	LL	UL
ILI (Influenza Like Illness)	Fluarix	5103	746	654	12.8	11.9	13.8	17.9	6.8	27.6
	Placebo	2549	459	398	15.6	14.2	17.1	-	-	-

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n = počet subjektů s alespoň jedním případem v každé skupině

n+ = počet případů v každé skupině

AR = attack rate = n/N (%)

VE (%) = účinnost vakcinace

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

5.5 Efektivita vakcinace v České republice

Efektivita vakcinace byla hodnocena v ČR na populaci 3996 osob. Kultivačně bylo v průběhu studie potvrzeno 88 případů influenzy. Podrobné výsledky jsou uvedeny v tabulce 16.

Tab. 16: Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané influenze A a/nebo B pro jakýkoli kmen v ČR

Skupina				<i>n/N</i>	<i>VE</i>
	N	n+	n	%	%
Fluarix	2664	35	35	1.37	67%
Placebo	1332	53	53	3.98	

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

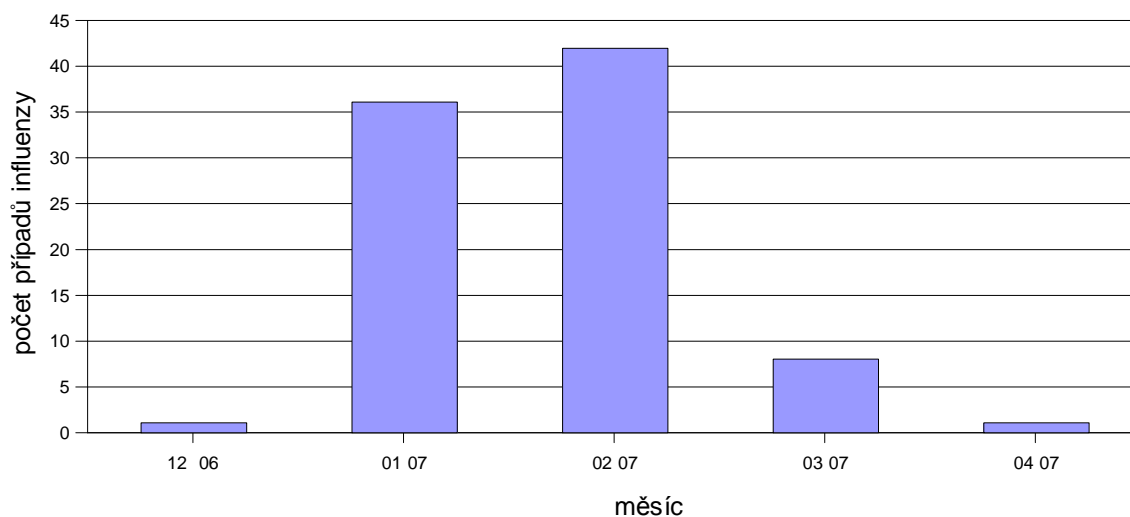
n = počet subjektů s alespoň jedním případem v každé skupině

n+ = počet případů v každé skupině

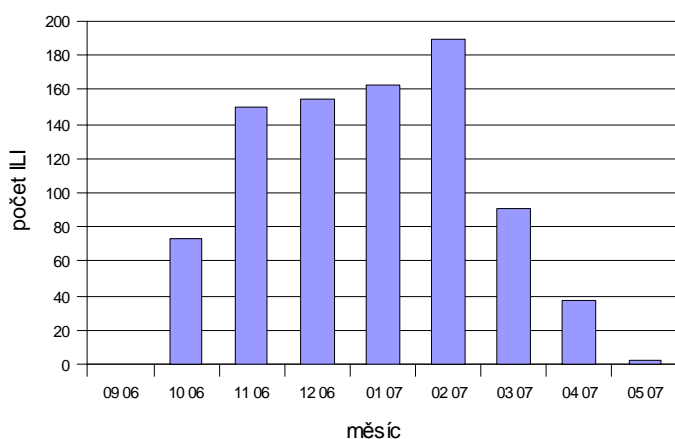
AR = attack rate = n/N (%)

VE (%) = účinnost vakcinace

V grafu 4 jsou schematicky znázorněny počty kultivačně potvrzené influenzy podle měsíců v ČR v rámci této studie. Graf 5 pak znázorňuje počet ILI epizod zaznamenaný v ČR podle jednotlivých měsíců. Celkově bylo zaznamenáno 861 ILI epizod.



Graf 4: Počet případů kultivačně prokázané influenzy v ČR podle měsíců



Graf 5: Počet ILI zachycených v ČR podle měsíců

5.6 Hodnocení imunogenity

V tabulce 17 jsou uvedeny hodnoty geometrických titrů protilátek v den 0 a v den 21-28 po vakcinaci. Vakcinace Fluarixem zvýšila GMT pro všechny tři kmeny, zatímco ve skupině Placebo nebyl pozorován žádný nárůst.

Tab. 17: Geometrické titry protilátek v den 0 a den 21-28 (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity)

Vakcinační kmen	Skupina	Den odběru	N	GMT				
				95%CI				
				hodnota	LL	UL	Min	Max
H1N1	Fluarix	Den 0	291	27.0	22.8	32.0	< 10.0	7240.0
	Fluarix	Den 21-28	291	541.0	451.0	649.0	< 10.0	20480.0
	Placebo	Den 0	148	29.8	23.1	38.4	< 10.0	7240.0
	Placebo	Den 21-28	148	34.7	27.2	44.4	< 10.0	5120.0
H3N2	Fluarix	Den 0	291	10.5	9.3	12.0	< 10.0	1810.0
	Fluarix	Den 21-28	291	133.2	114.6	154.7	< 10.0	3620.0
	Placebo	Den 0	148	13.1	10.6	16.2	< 10.0	640.0
	Placebo	Den 21-28	148	13.3	10.7	16.5	< 10.0	905.0
B	Fluarix	Den 0	291	15.2	13.5	17.0	< 10.0	1280.0
	Fluarix	Den 21-28	291	242.8	210.7	279.7	10.0	7240.0
	Placebo	Den 0	148	13.8	11.9	15.9	< 10.0	226.0
	Placebo	Den 21-28	148	14.4	12.6	16.5	< 10.0	226.0

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

95% CI = 95% interval spolehlivosti

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti
 Min, Max = minimum, maximum
 Den 0 = vyšetření provedeno z odběru krve provedeného před vakcinací
 Den 21-28 = vyšetření provedeno z odběru krve provedeného 21-28 dní po vakcinaci

Tabulka 18 demonstruje hodnoty sérokonverze v den 21-28 po vakcinaci. Zjištěné hodnoty sérokonverze splňují pro Fluarix kritéria stanovená FDA a CHMP pro chřipkové vakcíny.

Tab. 18: Sérokonverze v den 21-28 (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity)

Vakcinační kmen	Skupina	N	Sérokonverze			
			n	%	95% CI	
					LL	UL
H1N1	Fluarix	291	222	76.3	71.0	81.1
	Placebo	148	2	1.4	0.2	4.8
H3N2	Fluarix	291	215	73.9	68.4	78.8
	Placebo	148	1	0.7	0.0	3.7
B	Fluarix	291	248	85.2	80.6	89.1
	Placebo	148	1	0.7	0.0	3.

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n/% = počet/procento osob, u kterých došlo k sérokonverzi

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

Hodnoty v tabulce 19 znázorňují sérokonverzní faktory ve skupině Fluarix a ve skupině Placebo v den 21-28. V tomto směru vakcína splnila kritéria CHMP pro chřipkové vakcíny pro všechny 3 chřipkové kmeny.

Tab. 19: Sérokonverzní faktor v den 21-28 (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity)

Vakcinační kmen	Skupina	N	Sérokonverzní faktor		
			Hodnota	95% CI	
				LL	UL
H1N1	Fluarix	291	20.0	16.2	24.7
	Placebo	148	1.2	1.1	1.3
H3N2	Fluarix	291	12.6	10.7	14.9
	Placebo	148	1.0	1.0	1.1
B	Fluarix	291	16.0	13.7	18.6
	Placebo	148	1.0	1.0	1.1

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

Výsledky hodnotící séroprotekcí jsou zaneseny v tabulce 20. Vakcinace Fluarixem jasně zvýšila séroprotekcí pro všechny tři kmeny. Byla splněna kritéria FDA a CHMP pro chřipkové vakcíny.

Tab. 20: Séroprotekcce v den 0 a v den 0 -28 (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity)

Vakcinační kmen	Skupina	Den odběru	N	Séroprotekcce			
						95% CI	
				n	%	LL	UL
H1N1	Fluarix	Den 0	291	107	36.8	31.2	42.6
	Fluarix	Den 21-28	291	284	97.6	95.1	99.0
	Placebo	Den 0	148	59	39.9	31.9	48.2
	Placebo	Den 21-28	148	66	44.6	36.4	53.0
H3N2	Fluarix	Den 0	291	50	17.2	13.0	22.0
	Fluarix	Den 21-28	291	253	86.9	82.5	90.6
	Placebo	Den 0	148	36	24.3	17.7	32.1
	Placebo	Den 21-28	148	35	23.6	17.1	31.3
B	Fluarix	Den 0	291	58	19.9	15.5	25.0
	Fluarix	Den 21-28	291	280	96.2	93.3	98.1
	Placebo	Den 0	148	22	14.9	9.6	21.6
	Placebo	Den 21-28	148	23	15.5	10.1	22.4

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n/% = počet/procento osob, u kterých došlo k séroprotekcí

95% CI = 95% interval spolehlivosti

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

Den 0 = vyšetření provedeno z odběru krve provedeného před vakcinací

Den 21-28 = vyšetření provedeno z odběru krve provedeného 21-28 dní po vakcinaci

5.7 Hodnocení reaktogenity a bezpečnosti vakcíny

Celkový počet závažných nežádoucích účinků v průběhu studie mapuje tabulka 21

Tab. 21: Závažné nežádoucí účinky v průběhu studie (celková vakcinační kohorta)

	<i>Skupina</i>		<i>Celkem</i>
	<i>Fluarix</i>	<i>Placebo</i>	
Počet subjektů s alespoň 1 SAE	80	47	127
Vztah k vakcinaci	1	0	0
Celkový počet SAE	87	52	139

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

SAE = závažné nežádoucí účinky

Počty nezávažných nežádoucích účinků včetně intenzity jsou znázorněny v tabulce 22.

Tab. 22: Nezávažné nežádoucí účinky (kohorta pro hodnocení reaktogenity – podskupina)

	<i>Skupina</i>		<i>Celkem</i>
	<i>Fluarix</i>	<i>Placebo</i>	
Nedotazované NÚ			
Počet subjektů s alespoň 1 NÚ	74	35	109
Celkový počet NÚ	133	72	205
Stupeň 3 u nedotazovaných NÚ			
Počet subjektů s alespoň 1 NÚ	11	3	14
Celkový počet NÚ	15	3	18
Nedotazované NÚ ve vztahu k vakcíně			
Počet subjektů s alespoň 1 NÚ	35	14	49
Celkový počet NÚ	53	24	77
Stupeň 3 u nedotazovaných NÚ ve vztahu k vakcíně			
Počet subjektů s alespoň 1 NÚ	1	1	2
Celkový počet NÚ	3	1	4

6 Diskuze

6.1 Demografické ukazatele ve skupině Fluarix x Placebo, design studie

Studie byla zahájena zařazením prvního subjektu dne 25/09/2006 a ukončena posledním telefonním kontaktem dne 07/06/2007. Vlastní chřipková sezóna trvala v ČR od 01/01/2007 do 15/04/2007, od 08/01/2007 do 22/04/2007 ve Finsku. Celkově bylo do studie zařazeno 7652 subjektů. Z tohoto celkového počtu bylo 3996 (52%) subjektů zařazeno v ČR a zbývajících 3656 (48%) ve Finsku. V každém centru bylo zařazeno stejné procento subjektů do skupiny Fluarix a Placebo. Celkové množství subjektů zavzatých do studie bylo odvozeno od předpokládaného attack rate 2%. V případě, že by byl attack rate v této studii nižší než předpokládaná 2% a v důsledku toho nebylo dosaženo dostatečného množství kultivačně prokázané influenzy, bylo v plánu použít data získaná z této studie v kombinaci s daty ze studie prováděné v sezóně 2007/2008.

Celkem studii dokončilo 7471 subjektů z 7652, tj. 97,6%. Procento vyřazených bylo srovnatelné ve skupině Fluarix (2,4%) a ve skupině Placebo (2,2%). Nejčastějším důvodem vyřazení ze studie bylo « ztracen ze sledování », v 177 případech. V praxi to znamená, že se subjektem nepodaří po určité době navázat telefonní kontakt. Čtyřicet dva subjektů z takto « ztracených » 177 subjektů bylo v kontaktu s investigátory po celou dobu studie až do konce dubna, bohužel se nepodařilo provést poslední telefonní kontakt a tyto subjekty musely být vyřazeny. Důvodem takto neúspěšného posledního telefonního kontaktu může být změna telefonního čísla, ztráta či krádež mobilního telefonu či dovolená v zahraničí, která může vést k dlouhodobějšímu vypnutí mobilního telefonu. Žádný subjekt nebyl vyřazen z důvodu nežádoucího účinku po vakcinaci.

Do ATP (podle protokolu) kohorty pro hodnocení efektivity vakcinace bylo zařazeno z celkového množství subjektů 7652 99,3 %, tzn. 7598. Nejčastějším důvodem, proč subjekt nebyl zařazen do této kohorty byl zdravotní stav « zakázaný v protokolu » (např. revmatoidní artritida v terapii methotrexátem) či vyřazení ze studie hned v prvních 14 dnech po vakcinaci (např. pro hrubé porušení compliance). Přehled a důvody subjektů vyřazených z ATP kohorty pro hodnocení efektivity (za 14 dní po vakcinaci) uvádí tabulka 23.

Tab. 23: Přehled subjektů zařazených do studie, očkovaných a vyřazených z ATP (podle protokolu) kohorty pro hodnocení efektivity (za 14 dní po vakcinaci)

	<i>Fluarix</i>			<i>Placebo</i>			<i>Celkem</i>		
	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>%</i>
Celkem očkování							7652		
Celkem zařazení	5103			2549			7652		100
Podání vakcíny zakázané v protokolu	4	4		1	1		5	5	
Porušení randomizačního kódu na straně investigátora	2	2		0	0		2	2	
Porušení protokolu (inclusion/exclusion kritéria)	1	1		0	0		1	1	
Podání medikace zakázané v protokolu	6	6		5	5		11	11	
Existující zdravotní stav zakázaný v protokolu	15	15		8	8		23	23	
Subjekty nevystavené expozici 2 týdny po vakcinaci	10	10		2	2		12	12	
ATP kohorta pro hodnocení účinnosti 2 týdny po vakcinaci	5065			2533			7598		99.3%

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

% = procento subjektů zavzatých do ATP kohorty pro hodnocení účinnosti v porovnání s celkovou vakcinační kohortou

s = počet subjektů s porušením daného kritéria

n = počet subjektů s porušením daného kritéria mimo subjekty, které byly již vyloučeny z jiného důvodu (subjekt mohl být vyloučen z více důvodů)

Do ATP kohorty pro hodnocení efektivity vakcinace « chřipková sezóna » bylo zařazeno 99,0% subjektů z celkové kohorty očkovaných. Nejčastějším důvodem vyřazení bylo to, že subjekty nebyly v průběhu chřipkové sezóny vystaveny expozici onemocnění a zdravotní stav « zakázaný v protokolu ». V ani jedné této kohortě nebyl narušen randomizační poměr 2:1 Fluarix : Placebo, jelikož procento vyřazených bylo v obou skupinách srovnatelné. Přehled a důvody subjektů vyřazených z ATP kohorty pro hodnocení efektivity « chřipková sezóna » uvádí tabulka 24.

Tab. 24: Přehled subjektů zařazených, očkovaných a vyřazených z ATP kohorty pro hodnocení efektivity – « chřipková sezóna »

	<i>Fluarix</i>			<i>Placebo</i>			<i>Celkem</i>		
	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>s</i>	<i>%</i>
Celkem očkování							7652		
Celkem zařazení	5103			2549			7652		100
Podání vakcíny zakázané v protokolu	4	4		1	1		5	5	
Porušení randomizačního kódu na straně investigátora	2	2		0	0		2	2	
Porušení protokolu (inclusion/exclusion kritéria)	1	1		0	0		1	1	
Podání medikace zakázané v protokolu	6	6		5	5		11	11	
Existující zdravotní stav zakázaný v protokolu	15	15		8	8		23	23	
Subjekty nevystavené expozici v průběhu chřipkové sezóny	25	25		8	8		33	33	
ATP kohorta pro hodnocení účinnosti 2 týdny po vakcinaci	5050			2527			7577		99.0%

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

% = procento subjektů v ATP kohortě pro hodnocení účinnosti – « chřipková sezóna » v porovnání s celkovou vakcinační kohortou

s = počet subjektů s porušením daného kritéria

n = počet subjektů s porušením daného kritéria mimo subjekty, které byly již vyloučeny z jiného důvodu (subjekt mohl být vyloučen z více důvodů)

Z celkového počtu 460 subjektů zařazených do podskupiny bylo 100% zařazeno do ATP kohorty pro hodnocení reaktogenity vakcíny. Do ATP kohorty pro hodnocení imunogenity bylo zavzato 439 subjektů z 460, tzn. 95,4%. Nejčastěji byly subjekty vyřazeny z důvodu nespůlupráce při dodržování termínů odběrů krve. Ani v této kohortě nebyl z důvodu vyřazení některých subjektů porušen randomizační poměr 2:1 Fluarix : Placebo.

Do studie bylo zařazeno přibližně stejné množství subjektů ve Finsku a v ČR. V obou skupinách (ve skupině Fluarix i Placebo) byl srovnatelný průměrný věk subjektů 40,0 a 39,7 let. V obou skupinách převažovaly ženy (60%). Z 99,9% se jednalo o osoby bílé rasy pocházející z Evropy. Srovnatelná demografická data s celkovou vakcinační kohortou se objevila i v podskupině – v kohortě pro hodnocení reaktogenity vakcíny. Věkové průměry v obou skupinách (skupina Fluarix i skupina Placebo) byly srovnatelné 40,1 a 39,9, v obou skupinách

převažovaly ženy a opět se jednalo převážně o bělochy pocházející z Evropy. Demografický profil obou skupin v ATP kohortě pro hodnocení imunogenity vakcíny byl srovnatelný co se týče průměrného věku, pohlaví a zastoupení ras. Celkové složení této kohorty odpovídá celkové vakcinační kohortě. Demografické údaje týkající se ATP kohorty pro hodnocení efektivity vakcinace a ATP kohorty pro hodnocení efektivity vakcinace « chřipková sezóna » nejsou uvedeny v kapitole výsledků, jelikož jsou srovnatelné s celkovou vakcinační kohortou. Předchozí vakcinace proti chřipce v sezóně 2005/2006 byla zaznamenána u 20,5%, což odpovídalo maximu subjektů s předchozí vakcinací proti chřipce, které mohly do této studie vstoupit. Procento osob, které uvedly vakcinaci proti chřipce v roce 2003/2004 a v sezóně 2004/2005 bylo velice nízké, kolem 4%, což opět odpovídá velice nízké proočkovanosti zdravé práceschopné populace proti chřipce v ČR. Názorně jsou výsledky demonstrovány v tabulce 25.

Tab. 25: Předchozí vakcinace proti chřipce v minulých třech sezónách (celková vakcinační kohorta)

		<i>Fluarix N = 5103</i>		<i>Placebo = 2549</i>		<i>Celkem = 7652</i>	
<i>Charakteristika</i>	<i>Parametr</i>	<i>Hodnota či n</i>	<i>%</i>	<i>Hodnota či n</i>	<i>%</i>	<i>Hodnota či n</i>	<i>%</i>
<i>Vakcinace proti influenze</i>	Ano	1241	24.3	617	24.2	1858	24.3
	Ne	3862	75.7	1932	75.8	5794	75.7

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = celkový počet subjektů

n = počet subjektů v dané kategorii

% = n/ počet subjektů s dostupnými výsledky x 100

6.2 Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané influenze A a/nebo B pro kmeny antigenně shodné s kmeny vakcinačními

Hodnocení efektivity vakcinace bylo provedeno ve třech kohortách: **celková kohorta očkovaných, ATP kohorta pro hodnocení efektivity – od 2 týdnů po vakcinaci a ATP kohorta pro hodnocení efektivity – « chřipková sezóna »**. Případy influenzy byly identifikovány na základě sledování výskytu ILI (Influenza Like Illness) a provádění stěrů z nosu a nosohltanu u těchto subjektů. V průběhu studie (od 25/09/2006 do konce dubna 2007) byla zaznamenána ILI epizoda u 1052 subjektů z 7652 (12,8% ve skupině Fluarix a 15,6% ve skupině Placebo). Jelikož se u některých subjektů objevilo onemocnění vícekrát, byl celkový počet ILI zaznamenaný v této studii vyšší, celkem tedy 1205 ILI epizod. Kultivačně se podařilo influenzu potvrdit u 145 subjektů, kteří prodělali chřipce podobné onemocnění. Většina kultivačně potvrzených případů chřipky v obou skupinách byla identifikována jako

influenza A H3N2. Ve většině případů se jednalo o kmen antigenně shodný s kmenem vakcinačním A H3N2 A/Wisconsin/67/2005. Jeden případ ve skupině Placebo byl identifikován jako virus Influenzy H1N1. Tento kmen však neodpovídal kmenu vakcinačnímu A/New Caledonia/20/99 H1N1. V každé skupině se vyskytly tři případy chřipky B, bohužel žádný z nich neodpovídal vakcinačnímu kmenu B/Malaysia/2506/2004. Attack rate 2,9% ve skupině Placebo je v souladu s předpokládaným attack rate 2%. Nižší attack rate ve skupině Fluarix vyústil ve statisticky signifikantní účinnost vakcíny 66,9%. Jelikož byl dolní limit intervalu spolehlivosti pro účinnost vakcíny (51,9%) nad 35%, primární cíl studie byl splněn. Efektivita vakcinace v ATP kohortě pro hodnocení efektivity vakcinace – 14 dní po vakcinaci byla shodná s efektivitou vakcinace v celkové kohortě očkovaných – **66,9%**, výsledky v kapitole výsledků nejsou tudíž zvlášť uvedeny. Efektivita vakcinace pro celkovou kohortu očkovaných byla též vypočítána jako 1- poměr incidencí onemocnění, byla vzata v potaz délka sledování jednotlivých subjektů. Efektivita vakcinace byla srovnatelná s efektivitou vakcinace uvedenou výše, v tomto případě dosáhla 67,5%. Efektivita vakcinace pro celkovou kohortu očkovaných beroucí v potaz délku sledování jednotlivých subjektů je uvedena v tabulce 26.

Tab. 26: Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané chřipce A a/nebo B pro kmeny antigenně shodné s kmeny vakcinačními (celková kohorta očkovaných) zohledňující délku follow - up period u subjektů

Skupina				Personal-year rate			VE			P-hodnota
	N	n	T (roky)	n/T x100	LL	UL	%	LL	UL	
Fluarix	5103	49	2797.36	1.8	1.3	2.3	67.5	52.8	77.8	< 0.001
Placebo	2549	74	1371.80	5.4	4.2	6.8	-	-	-	-

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n = počet subjektů s alespoň jedním případem v každé skupině

T = follow-up periody vyjádřené v letech pro každou skupinu

n/T = incidence rate v každé skupině

VE (%) = účinnost vakcinace

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané chřipce A a/nebo B pro kmeny antigenně shodné s kmeny vakcinačními byla hodnocena i podle podle šarže vakcíny. Data umístěná v tabulce 27 prokazují srovnatelnost obou šarží vakcíny použitých v této studii, efektivita očkovaní byla vypočítána pro obě šarže 66,3% a 67,6% (celková vakcinační kohorta). V ATP kohortě pro analýzu účinnosti vakcinace – 14 dní po vakcinaci byly výsledky efektivity podle různých šarží vakcíny velice podobné výsledkům v celkové kohortě očkovaných 66,2% a 67,6%.

Tab. 27: Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané influenze A a/nebo B pro kmeny antigenně shodné s kmeny vakcinačními hodnocená podle šarže vakcíny

VE proti	Skupina				n/N			VE		
		N	n+	n	%	LL	UL	%	LL	UL
Kultivačně prokázaná influenza A a/nebo B pro kmeny antigenně shodné s kmeny vakcinačními podle šarže vakcíny	Fluarix 1	2553	25	25	1.0	0.6	1.4	66.3	46.3	79.5
	Fluarix 2	2550	24	24	0.9	0.6	1.4	67.6	48.0	80.4
	Placebo	2549	74	74	2.9	2.3	3.6	-	-	-

Fluarix 1 a 2 = dvě různé šarže vakcíny

Placebo = fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n = počet subjektů s alespoň jedním případem v každé skupině

n+ = počet případů v každé skupině

AR = attack rate = n/N (%)

VE (%) = účinnost vakcinace

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

6.3 Efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané influenze A a/nebo B pro jakýkoli kmen

Byla prokázána statisticky signifikantní účinnost vakcinace proti kultivačně potvrzené influenze pro jakýkoli chřipkový kmen 61,6% (celková vakcinační kohorta). V ATP kohortě pro hodnocení efektivity vakcinace – 14 dní po vakcinaci byly výsledky velice podobné celkové kohortě očkovaných. Efektivita vakcinace zde dosahovala 62,2%. Zásadní pro úspěšnou diagnostiku influenzy je správný a zejména včasný odběr biologického materiálu, skladování a transport vzorku, správné provedení laboratorní metody. Úspěšnost průkazu viru kultivací klesá s větší časovou prodlevou mezi provedením stěru a počátkem onemocnění.

6.4 Efektivita vakcinace proti výskytu ILI (klinická účinnost)

Efektivita vakcinace proti výskytu ILI byla statisticky signifikantní, nicméně nižší – 17,9% (celková vakcinační kohorta). Chřipková sezóna trvala v ČR od 1. ledna 2007 do 15. dubna 2007, ve Finsku od 8. ledna 2007 do 22. dubna 2007. Efektivita vakcinace proti výskytu ILI v ATP kohortě pro hodnocení efektivity – « chřipková sezóna » byla 25,6%, jak znázorňuje tabulka 28.

Tab. 28: Efektivita vakcinace proti výskytu ILI v ATP kohortě pro hodnocení účinnosti – « chřipková sezóna »

VE proti	Skupina				n/N			VE		
		N	n+	n	%	LL	UL	%	LL	UL
ILI (Influenza Like Illness)	Fluarix	5050	420	397	7.9	7.1	8.6	25.6	12.8	36.4
	Placebo	2527	283	297	10.6	9.4	11.8	-	-	-

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n = počet subjektů s alespoň jedním případem v každé skupině

n+ = počet případů v každé skupině

AR = attack rate = n/N (%)

VE (%) = účinnost vakcinace

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

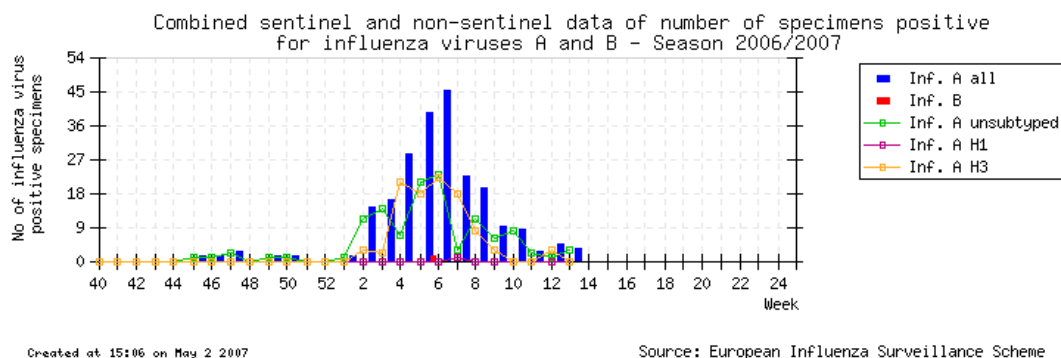
P-hodnota = pro oboustranný Fisherův exaktní test, < 0.001

Efektivitou vakcinace v této studii rozumíme klinickou účinnost chřipkové vakcíny proti výskytu chřipce podobného onemocnění (ILI Influenza Like Illness), tedy schopnost chřipkové vakcíny snížit výskyt ILI během jedné chřipkové sezóny v běžné, mladé, zdravé a praceschopné populaci ve věku 18-64 let. Jako chřipce podobné onemocnění bylo definováno onemocnění charakterizované výskytem alespoň jednoho celkového příznaku (horečka orálně $\geq 37,8^\circ\text{C}$ a/nebo myalgie) a současně alespoň jednoho respiračního příznaku (bolest v krku a/nebo kašel). Do této skupiny onemocnění tedy spadalo nejen onemocnění vyvolané chřipkovým virem, ale samozřejmě onemocnění způsobená dalšími původci jako jsou rhinoviry, RS viry, coronaviry, enteroviry, coxackie, bakteriální onemocnění (streptokoky, haemophilus, neisserie), mycoplasma. Je logické, že vakcinace chřipkovou očkovací látkou nechrání proti těmto původcům. Tato onemocnění nastupují již v průběhu podzimního období. Naopak chřipkový virus se obvykle objeví v populaci v zimních měsících (zpravidla leden) a cirkuluje v populaci nejčastěji až do dubna. Tomuto schématu odpovídá i poměrně nízká efektivita vakcinace proti ILI v celkové vakcinační kohortě beroucí v potaz ILI onemocnění po celou dobu studie v porovnání s vyšší efektivitou vakcinace zjištěnou v ATP kohortě pro hodnocení efektivit - « chřipková sezóna » beroucí v potaz jen období chřipkové sezóny v dané zemi.

6.5 Efektivita vakcinace v ČR

Chřipková sezóna trvala v ČR od 1.1.2007 do 15.4.2007, celkově bylo zaznamenáno 861 ILI epizod u 733 subjektů z 3996. ILI epizoda se vyskytla u 462 (17,3%) subjektů ve skupině Fluarix a 271 (20,3%) subjektů ve skupině Placebo. Celkový počet ILI epizod je vyšší, jelikož se u některých subjektů vyskytlo více ILI epizod. Celkem bylo kultivačně potvrzeno 88 případů influenzy A H3N2, 35 ve skupině Fluarix a 53 případů ve skupině Placebo. Attack

rate chřipky byl ve skupině Placebo 3,98% a ve skupině Fluarix 1,37%. Díky tomuto vysokému výskytu influenzy v ČR v období od ledna do dubna bylo možno prokázat efektivitu vakcinace proti chřipce. Efektivita vakcinace dosáhla v této studii v ČR 67%. Chřipková aktivita v sezóně 2006/2007 je uvedena v grafu 6. ILI epizody se v této studii v ČR začaly objevovat již od podzimních měsíců, což souvisí s výskytem nechřipkových agens, maximum ILI epizod bylo zaznamenanáno v měsíci lednu a únoru.

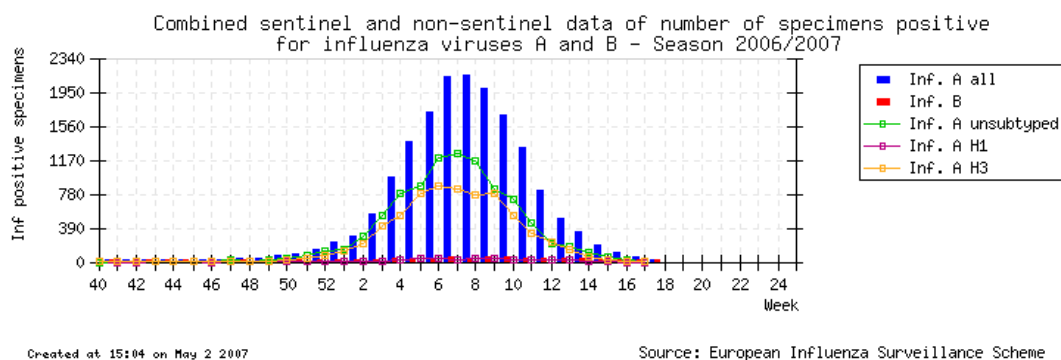


Graf 6: Chřipková sezóna 2006/2007 v ČR

6.6 Shrnutí efektivity vakcinace

V této studii provedené na zdravé populaci dospělých osob ve věku 18-64 let v chřipkové sezóně 2006/2007 realizované zároveň v ČR a ve Finsku se podařilo prokázat efektivitu vakcinace proti chřipce vakcínou Fluarix. V 95% kultivačně potvrzených případech influenzy se jednalo o kmen H3N2, 84% kmenů bylo antigeně shodných s kmeny vakcinačními. Byl splněn primární cíl studie – prokázat efektivitu očkování proti chřipce proti kultivačně prokázané influenze A a/nebo B shodné s kmeny vakcinačními. Tato efektivita byla demonstrována na obou šaržích vakcíny Fluarix použitých ve studii, což svědčí pro konzistentní systém výroby vakcíny. Dále byla prokázána i signifikantně významná efektivita vakcinace proti jakémukoli kmenu influenzy A a/nebo B prokázanému kultivačně a proti výskytu ILI onemocnění (zejména v ATP kohortě pro hodnocení efektivity - « chřipková sezóna »). Na úspěšnosti této studie se podílelo několik faktorů. Jednalo se v první řadě o dobře navrhnutý design studie, výstižnou definici ILI (Influenza Like Illness), precizní práci všech spolupracovníků, citlivé laboratorní metody a vysoce kvalitní očkovací látku. Validitu výsledků studie též značně ovlivňovala poměrně dobrá spolupráce subjektů. Základem úspěšnosti studie byl dále správný výběr vakcinačního kmene provedený WHO na jaře 2006 a pro studii výhodná epidemiologická situace v Evropě, která vedla k předpokládanému attack rate a ve finále k dostatečnému množství případů influenzy. Epidemiologická situace v

průběhu chřipkové sezóny 2006/2007 je znázorněna na grafu 7. Obdobná studie hodnotící efektivitu vakcinace proti chřipce vakcínou Fluarix byla provedena v ČR již v sezóně 2005/2006. Jednalo se o jednocentrovou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, fázi IV. Celkem se studie zúčastnilo 6213 subjektů. Vzhledem k tomu, že byl v této sezóně výskyt influenzy velice nízký (attack rate ve skupině Placebo 0,9 %), nebylo možné demonstrovat statisticky signifikantní účinnost vakcinace. Další skutečností, která velice zkomplikovala výsledky této studie byl fakt, že většina kmenů influenzy B potvrzená kultivačně v této studii, neodpovídala kmenu vakcinačnímu, který byl zvolen WHO.



Graf 7: Chřipková sezóna 2006/2007 v Evropě

Zjišťování efektivitu vakcinace chřipkových vakcín je předmětem velkého množství studií. Jak již bylo uvedeno výše, velkým problémem těchto studií je značná nekonzistence, používání různých věkových kohort, různých laboratorních vyšetření, živých či inaktivovaných vakcín, sledování účinnosti (efficacy – proti laboratorně prokázané influenze) či na druhé straně klinické účinnosti (effectiveness – proti výskytu ILI). Výsledek těchto studií vždy značně závisí na aktivitě viru v dané sezóně a na výběru vakcinačního kmene. Celkově je možno říci, že na základě doposud provedených studií se efektivita vakcinace inaktivovanými vakcínami proti chřipce pohybuje v rozmezí 50-80%. Zajímavá je studie provedená v chřipkové sezóně 2004/2005, do které bylo zařazeno 1247 dospělých osob. Tato sezóna byla zajímavá zejména tím, že se výrazně lišily kmeny vakcinační a kmeny aktuálně cirkulující v průběhu chřipkové sezóny. Zejména se jednalo o driftovou variantu viru chřipky typu A H3N2 A/California/07/2004 like strain. Byla prokázána efektivita vakcinace inaktivovanou vakcínou proti kultivačně prokázané influenze typu A a/nebo B 77% a 57% živou atenuovanou vakcínou (173).

Vakcinace proti chřipce chrání jedince zejména proti kmenům antigenně shodným s kmeny obsaženými ve vakcíně. Určité ochrany je dosaženo i proti ostatním kmenům chřipkového viru, vždy záleží na stupni podobnosti virů, což dokládá poměrně vysoká efektivita vakcinace

proti influenze A a/nebo B potvrzené kultivačně pro jakýkoli kmen zjištěná v této studii. Po vakcinaci dochází k vytvoření protilátek již po prvním týdnu u 59% osob. Obecně však lze říci, že je možné ochranu očekávat 2 týdny po vakcinaci. Nejvyšší hodnoty protilátek jsou dosahovány za 4-6 týdnů, po 6 měsících klesají. Měřitelné však zůstávají 3-6 let. Vakcína chrání po dobu 1 roku, určitá ochrana může přetrvávat i na další chřipkovou sezónu, nedojde-li k výrazné změně cirkulujících kmenů.

Naskytá se tedy otázka, co způsobí, že osoba, která byla očkována velice efektivní vakcínou proti chřipce přesto onemocní akutním respiračním onemocněním. Pomineme-li výše již několikrát zmíněný špatný výběr vakcinačního kmene či náhle vzniklou těžko předvídatelnou driftovou změnu chřipkového viru, může k neúčinnosti vakcíny dojít z několika důvodů. Často dochází k znehodnocení vakcíny porušením tzv. chladového řetězce. Chřipkové vakcíny, stejně jako většina dalších vakcín, by měly být skladovány při stálé teplotě $+2 - +8^{\circ}$ C. Vakcína nesmí zmrznout. Zejména v ČR je zvykem požádat praktického lékaře o předepsání receptu na chřipkovou vakcínu, poté musí osoba vakcínu v lékárně vyzvednout a opět se vrátit do ordinace lékaře, kde je provedena vlastní aplikace vakcíny. To vše se bohužel neděje často v rámci jednoho dne a v praxi to znamená, že osoba absolvuje s vakcínou v tašce celodenní pochůzku po městě, což může vést ke znehodnocení vakcíny zejména v zimním období. Určitým řešením je např. systém očkovačích center, kde je vakcína stále k dispozici, teplota, při které jsou vakcíny skladovány je nepřetržitě monitorována. Osoba přichází do centra, kde je očkována bez nutnosti absolvovat pochůzku do lékárny a zpět, odpadá jí starost o vakcínu. Dále může účinnost vakcíny výrazně ovlivnit nesprávně provedená aplikace vakcíny a zdravotní stav subjektu. Jedná se zejména o onemocnění imunitního systému, imunosupresivní či biologickou terapii, chemoterapii či akutně probíhající infekci. Nejčastější důvod, který vede v očích laické veřejnosti k selhání vakcinace proti chřipce, je prostý. Dotyčná osoba onemocní chřipce podobným onemocněním, které však není způsobeno chřipkovým virem, ale jiným etiologickým agens. Lidé však toto onemocnění díky klinickým příznakům jako je horečka, rýma, bolest v krku či kašel vyhodnotí jako chřipku a ztrácejí důvěru v očkování. Zde je potřeba široké populaci neustále opakovat, proti kterému onemocnění vakcinace chrání, a proti kterým původcům je bohužel neúčinná. Určitou alternativou vakcinace u osob, které nemohly být očkovány je profylaktické podávání antivirotik. U vysoce rizikových skupin je nejvýhodnější a nejefektivnější použít kombinaci obého.

6.7 Hodnocení imunogenity vakcíny

Imunogenita vakcíny byla hodnocena v podskupině subjektů, výsledky byly založeny na ATP (podle protokolu) kohortě pro hodnocení imunogenity. Hodnoceny byly čtyři parametry: geometrické titry protilátek, sérokonverze, séroprotekce a sérokonverzní faktor.

Před vakcinací byly geometrické titry protilátek srovnatelné ve skupině Fluarix a ve skupině Placebo. Vakcinace Fluarixem zvýšila GMT pro všechny tři kmeny, zatímco ve skupině Placebo nebyl pozorován žádný nárůst. Imunologická analýza byla též provedena odděleně pro dvě věkové skupiny: 18-49 let a 50-64 let. Ve skupině Fluarix ve věkové skupině 18-49 let došlo k podstatně vyššímu nárůstu GMT pro H1N1 v porovnání se starší věkovou skupinou. Hodnocení GMT podle věkové skupiny je uvedeno v tabulce 29.

Tab. 29: Geometrické titry protilátek v den 0 a den 21-28 (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity) ve dvou věkových skupinách

<i>Kmen</i>	<i>Skupina</i>	<i>Podskupina</i>	<i>Den odběru</i>	<i>N</i>	<i>GMT</i>	<i>95%CI</i>		<i>Min</i>	<i>Max</i>
						<i>LL</i>	<i>UL</i>		
H1N1	Fluarix	< 50	Den 0	210	31.8	25.7	39.3	< 10.0	7240.0
			Den 21-28	210	855.6	702.2	1042.5	< 10.0	20480.0
		> = 50	Den 0	81	17.6	13.8	22.5	< 10.0	640.0
			Den 21-28	81	164.9	125.4	216.8	20.0	7240.0
	Placebo	< 50	Den 0	103	34.9	25.8	47.2	< 10.0	2560.0
			Den 21-28	103	38.9	29.0	52.2	< 10.0	5120.0
		> = 50	Den 0	45	20.8	13.1	33.0	< 10.0	7240.0
			Den 21-28	45	26.8	17.0	42.0	< 10.0	5120.0
H3N2	Fluarix	< 50	Den 0	210	10.3	9.0	11.9	< 10.0	1810.0
			Den 21-28	210	133.0	112.1	157.8	< 10.0	3620.0
		> = 50	Den 0	81	11.1	8.5	14.5	< 10.0	1280.0
			Den 21-28	81	133.6	97.7	182.7	< 10.0	1810.0
	Placebo	< 50	Den 0	103	13.3	10.3	17.3	< 10.0	640.0
			Den 21-28	103	14.0	10.7	18.3	< 10.0	905.0
		> = 50	Den 0	45	12.6	8.8	18.1	< 10.0	320.0
			Den 21-28	45	11.8	8.3	17.0	< 10.0	320.0
B	Fluarix	< 50	Den 0	210	16.7	14.5	19.1	< 10.0	1280.0
			Den 21-28	210	296.1	249.3	351.6	14.0	7240.0
		> = 50	Den 0	81	12.0	9.8	14.5	< 10.0	113.0
			Den 21-28	81	145.1	117.2	179.5	10.0	1280.0
	Placebo	< 50	Den 0	103	13.9	11.7	16.5	< 10.0	160.0
			Den 21-28	103	14.3	12.2	16.8	< 10.0	113.0
		> = 50	Den 0	45	13.5	10.1	18.0	< 10.0	226.0
			Den 21-28	45	14.6	11.2	19.2	< 10.0	226.0

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

95% CI = 95% interval spolehlivosti

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

Min, Max = minimum, maximum

Den 0 = vyšetření provedeno z odběru krve provedeného před vakcinací

Den 21-28 = vyšetření provedeno z odběru krve provedeného 21-28 dní po vakcinaci

< 50 = 18-49 let

> = 50 = 50-64 let

Ve skupině Placebo došlo u maximálně 2 subjektů (1,4%) k sérokonverzi na jeden ze tří kmenů v den 21-28. Zjištěné hodnoty sérokonverze splňují pro Fluarix kritéria stanovená FDA a CHMP pro chřipkové vakcíny. Sérokonverze byla nižší ve věkové skupině osob starších 50 let, kritéria však přesto byla splněna. Hodnoty jsou znázorněny v tabulce 30.

Tab. 30: Sérokonverze den 21-28 (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity) ve dvou věkových skupinách

Kmen	Skupina	Podskupina	N	Sérokonverze			
						95% CI	
				n	%	LL	UL
H1N1	Fluarix	< 50	210	165	78.6	72.4	83.9
		> = 50	81	57	70.4	59.2	80.0
	Placebo	< 50	103	1	1.0	0.0	5.3
		> = 50	45	1	2.2	0.1	11.8
H3N2	Fluarix	< 50	210	159	75.7	69.3	81.4
		> = 50	81	56	69.1	57.9	78.9
	Placebo	< 50	103	1	1.0	0.0	5.3
		> = 50	45	0	0.0	0.0	7.9
B	Fluarix	< 50	210	183	87.1	81.8	91.4
		> = 50	81	65	80.2	69.9	88.3
	Placebo	< 50	103	1	1.0	0.0	5.3
		> = 50	45	0	0.0	0.0	7.9

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n/% = počet/procento osob, u kterých došlo k sérokonverzi

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

< 50 = 18-49 let

> = 50 = 50-64 let

Sérokonverzní faktory (poměry GMTs před a po vakcinaci) byly zjišťovány v den 21-28 po vakcinaci Fluarixem. Vakcína splnila kritéria CHMP pro chřipkové vakcíny pro všechny 3 chřipkové kmény. Sérokonverzní faktory byly opět nižší ve skupině osob starších 50 let pro kmen H1N1 a B kmen. Přesto však byla splněna kritéria CHMP. Výsledky podle věkových skupin jsou znázorněny v tabulce 31.

Tab. 31: Sérokonverzní faktor v den 21-28 (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity) ve dvou věkových skupinách

<i>Kmen</i>	<i>Skupina</i>	<i>Podskupina</i>	<i>N</i>	<i>Sérokonverze</i>		
				<i>Hodnota</i>	<i>95% CI</i>	
					<i>LL</i>	<i>UL</i>
H1N1	Fluarix	< 50	210	26.9	20.9	34.6
		> = 50	81	9.3	6.7	13.1
	Placebo	< 50	103	1.1	1.0	1.2
		> = 50	45	1.3	1.1	1.5
H3N2	Fluarix	< 50	210	12.9	10.6	15.5
		> = 50	81	12.1	8.7	16.7
	Placebo	< 50	103	1.0	1.0	1.1
		> = 50	45	0.9	0.9	1.0
B	Fluarix	< 50	210	17.8	14.8	21.4
		> = 50	81	12.1	9.3	15.8
	Placebo	< 50	103	1.0	1.0	1.1
		> = 50	45	1.1	1.0	1.2

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti.

< 50 = 18-49 let

> = 50 = 50-64 let

Před vakcinací bylo možno zaznamenat vyšší procento séroprotektivních osob pro kmen H1N1 než pro kmen H3N2 či B. Vakcinace Fluarixem jasně zvýšila séroprotekcii pro všechny 3 kmene. Byla splněna kritéria FDA a CHMP pro chřipkové vakcíny. Po podání placebo došlo ve skupině Placebo k séroprotekcii u 7 subjektů (4,7%) pro kmen H1N1, u jednoho subjektu pro kmen B, naopak se počet séroprotektivních osob snížil o jednu osobu pro kmen H3N2. Séroprotekcce byla hodnocena i podle věkových skupin. I ve skupině osob starších 50ti let byla splněna kritéria FDA a CHMP pro chřipkové vakcíny (tab. 32).

Tab.32: Séroprotektce v den 0 a v den 0-28 (ATP kohorta pro hodnocení imunogenity) ve dvou věkových skupinách

Kmen	Skupina	Podskupina	Den odběru	N	Séroprotektce			
							95% CI	
					n	%	LL	UL
H1N1	Fluarix	< 50	Den 0	210	86	41.0	34.2	47.9
			Den 21-28	210	208	99.0	96.6	99.9
		> = 50	Den 0	81	21	25.9	16.8	36.9
			Den 21-28	81	76	93.8	86.2	98.0
	Placebo	< 50	Den 0	103	48	46.6	36.7	56.7
			Den 21-28	103	51	49.5	39.5	59.5
		> = 50	Den 0	45	11	24.4	12.9	39.5
			Den 21-28	45	15	33.3	20.0	49.0
H3N2	Fluarix	< 50	Den 0	210	33	15.7	11.1	21.4
			Den 21-28	210	185	88.1	82.9	92.1
		> = 50	Den 0	81	17	21.0	12.7	31.5
			Den 21-28	81	68	84.0	74.1	91.2
	Placebo	< 50	Den 0	103	25	24.3	16.4	33.7
			Den 21-28	103	25	24.3	16.4	33.7
		> = 50	Den 0	45	11	24.4	12.9	39.5
			Den 21-28	45	10	22.2	11.2	37.1
B	Fluarix	< 50	Den 0	210	46	21.9	16.5	28.1
			Den 21-28	210	204	97.1	93.9	98.9
		> = 50	Den 0	81	12	14.8	7.9	24.4
			Den 21-28	81	76	93.8	86.2	98.0
	Placebo	< 50	Den 0	103	17	16.5	9.9	25.1
			Den 21-28	103	18	17.5	10.7	26.2
		> = 50	Den 0	45	5	11.1	3.7	24.1
			Den 21-28	45	5	11.1	3.7	24.1

Fluarix = skupina osob, která byla očkována vakcínou Fluarix, šarží 1 či 2

Placebo = skupina osob, která obdržela fyziologický roztok

N = počet subjektů v každé skupině

n/% = počet/procento osob, u kterých došlo k séroprotektci

95% CI = 95% interval spolehlivosti

LL, UL = 95% spodní a horní hranice intervalu spolehlivosti

Den 0 = vyšetření provedeno z odběru krve provedeného před vakcinací

Den 21-28 = vyšetření provedeno z odběru krve provedeného 21-28 dní po vakcinaci

< 50 = 18-49 let

> = 50 = 50 -64 let

Celkově je možno říci, že Fluarix je velice imunogenní vakcína. Fluarix v této studii vyvolal imunitní odpověď na všechny tři chřipkové kmény, které byly součástí vakcíny, pozorovanou

na vzrůstajícím HI GMT v den 21-28 ve skupině Fluarix, nikoliv však ve skupině Placebo. Imunogenita vakcíny byla dále hodnocena podle sérokonverze, sérokonverzního faktoru a séroprotekce (titr hemaglutinin inhibičních protilátek vyšší nebo roven 1:40). Séroprotekce je asociována s alespoň 50% ochranou proti infekci homologním kmenem, což přináší značný klinický benefit. Sérokonverze, séroprotekce a sérokonverzní faktor dosáhly v této studii dostatečně vysokých hodnot a splnily kritéria FDA a CHMP pro chřipkové vakcíny. Tyto výsledky bylo podpořeny údaji týkajícími se zjištěné efektivity vakcinace v této studii. Imunitní odpověď po vakcinaci Fluarixem byla nižší ve věkové skupině osob starších 50 let, nicméně kritéria byla splněna. To potvrzuje již výše uvedenou skutečnost, že u starších osob dochází k tzv. dysregulaci imunitního systému, jejímž důsledkem je snížení funkce 1. a 2. signálu, což vede ke snížené tvorbě protilátek a nižší efektivitě vakcinace. Pro tuto věkovou skupinu jsou vhodné chřipkové vakcíny obsahující tzv. adjuvans (např. vakcína Fluad).

6.8 Hodnocení reaktogenity a bezpečnosti vakcíny

Reaktogenita vakcíny byla v této studii hodnocena na základě výsledků sledování závažných a nezávažných vedlejších reakcí. Závažné nežádoucí příhody (SAE) byly sledovány po celou dobu studie u všech subjektů (celková vakcinační kohorta). Celkem se vyskytlo 139 SAE u 127 subjektů. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi výskytem SAE u subjektů ve skupině Fluarix (80 SAE/5103 subjektů, tzn. 1,6%) a ve skupině Placebo (47 SAE/2549 subjektů, tzn. 1,8%). Pouze jedna závažná reakce byla investigátorem považována za související s vakcinací. Jednalo se o subjekt, který byl zařazen do skupiny Fluarix, u kterého se rozvinula po vakcinaci anafylaktická reakce. Dvacetidevítiletá žena byla ve svém životě poprvé očkována očkovací látkou proti chřipce. Přibližně 35 minut po vakcinaci se u ní objevila malátnost, parestézie v levé horní končetině (vakcína byla aplikována do levé nedominantní paže), brnění a otok jazyka, pocit stažení hrdla. Objektivně bylo možno pozorovat tachykardii, periferní cyanózu a hypotenzi. Stav byl investigátorem diagnostikován jako postvakcinační anafylaktická reakce, v ambulanci byla zavedena kanyla a aplikováno 100mg hydrokortizonu. Žena byla neprodleně převezena na jednotku intenzivní péče, kde jí byla podávána antihistaminika. V průběhu dalších 12 hodin byla žena nepřetržitě monitorována, ke zhoršení stavu nedošlo. Následujícího dne byla pacientka propuštěna s doporučením užívat antihistaminika v perorální formě ještě minimálně po tři následující dny, bylo indikováno alergologické vyšetření. Obvodní lékař však antihistaminika vysadil hned druhý den po propuštění z důvodu plánovaného alergologického vyšetření. U ženy se opět objevily potíže 6. den po propuštění, jednalo se o parestézie v levé horní končetině a

průjmové onemocnění. Žena byla opět hospitalizována, antihistaminika byla doporučena užívat ještě po dobu 4 týdnů. Alergologické vyšetření provedené o několik týdnů později prokázalo mírnou přecitlivělost na vaječný bílek (součást vakcíny) v průběhu Prick testu. Třicet minut poté, co byl proveden expoziční test s bílkovinou vaječného bílku, se u ženy objevila parestézie, hypotenze, obtížné dýchání a konstrikce hrdla. Stav se velice rychle upravil po podání kortikoidů a antihistaminik. Anafylaktická reakce je velice vzácná komplikace, která může následovat po podání kterékoli očkovací látky či jiného léčivého přípravku. V extrémním případě může vést až k šokovému stavu či k úmrtí. Může být způsobena přecitlivělostí na kteroukoli složku vakcíny. Po podání Fluarixu se tato reakce vyskytuje velice vzácně, s frekvencí nižší než 1:10000. Velice důležitý je správný odběr anamnézy před aplikací vakcíny, je nutné se dotazovat na předchozí očkování, předchozí reakce a zejména známé alergie. U chřipkových vakcín nesmí být vynechán dotaz týkající se alergie na vajíčka či kuřecí protein. Opomenutí takového dotazu může mít pro osobu fatální následky. Základem terapie je dle tíže stavu podání adrenalinu, kortikoidů a antihistaminik, osoba musí být monitorována na jednotce intenzivní péče. V případě vyskytnutí se takovéto reakce je vhodné užívat ještě několik týdnů antihistaminika, jelikož po podání některých vakcín dochází k pomalému uvolňování antigenu. Velice důležité je upozornit očkovanou osobu, aby setrvala ještě minimálně 30 minut po vakcinaci v čekárně a jakékoli subjektivní potíže ihned oznámila lékaři.

Nezávažné nežádoucí účinky byly sledovány v ATP kohortě pro hodnocení reaktogenity vakcíny 21 dní po vakcinaci (den 0-20). Incidence subjektů, u kterých se objevila alespoň jedna nezávažná reakce byla v obou skupinách srovnatelná. Ve skupině Fluarix se jednalo o 24,3% subjektů, ve skupině Placebo 22,6% subjektů. Nejčastěji si subjekty stěžovaly na bolest hlavy (10,2% ve skupině Fluarix a 9% ve skupině Placebo). 3,6% subjektů ve skupině Fluarix a 1,9% subjektů ve skupině Placebo uvedlo nejvyšší intenzitu (3-silná) nežádoucího nezávažného účinku. Nejčastěji se jednalo o bolest hlavy ve skupině Fluarix a bolest zad ve skupině Placebo. Procento subjektů udávajících nezávažnou nežádoucí reakci, která byla investigátorem považována za s vakcinací související, bylo srovnatelné ve skupině Fluarix a ve skupině Placebo (11,5% ve skupině Fluarix a 9,0% ve skupině Placebo). Nejčastěji se jednalo o bolest v místě vpichu (5,2% ve skupině Fluarix a 1,3% ve skupině Placebo) a bolest hlavy (4,9 % ve skupině Fluarix a 3, % ve skupině Placebo). Závěrem je možno říci, že u subjektů v této studii se Fluarix jevil jako velice bezpečná a málo reaktogenní vakcína. Reaktogenita byla srovnatelná po podání Fluarixu a Placeba, s výjimkou vyššího výskytu bolesti v místě vpichu po podání vakcíny.

7 Závěr

7.1 Hodnocení efektivity vakcinace

V chřipkové sezóně 2006/2007 byla na severní polokouli na území ČR a Finska v rámci klinické studie u zdravých osob ve věku 18-64 let hodnocena efektivita očkování proti chřipce očkovací látkou Fluarix. Celkem bylo zaznamenáno 145 případů chřipky, v 95% se jednalo o influenzu A H3N2, v 84% se jednalo o kmeny shodné s kmeny vakcinačními. Vzhledem k dosaženým výsledkům byla demonstrována statisticky významná efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané influenze A a/nebo B pro kmeny antigenně shodné (66,9 %) s kmeny vakcinačními. Konzistence výrobního procesu byla prokázána zhodnocením efektivity dvou různých šarží vakcíny. Statisticky významná byla též efektivita vakcinace proti kultivačně prokázané influenze A a/nebo B pro jakýkoli kmen, a proti výskytu ILI (Influenza Like Illness).

7.2 Hodnocení imunogenity vakcíny

Fluarix prokázal u podskupiny subjektů velice dobrou imunitní odpověď, hodnocenou v této studii pomocí sérokonverze, séroprotektce, sérokonverzního faktoru a GMT. Závěrem je možno říci, že vakcína Fluarix má výbornou imunogenitu.

7.3 Hodnocení reaktogenity vakcíny

Na základě výsledků této studie je možno říci, že se jedná o velice účinnou, imunogenní a bezpečnou vakcínu vykazující po aplikaci srovnatelnou reaktogenitu jako po aplikaci placeba.

7.4 Shrnutí

Vakcinace představuje v současné době stále nejúčinnější možnost prevence v boji proti chřipce. Očkovány by měly být v první řadě rizikové skupiny osob, tj. osoby starší 65 let, osoby trpící chronickým onemocněním kardiovaskulárního a plicního systému, na druhé straně pak malé děti. Pro tyto skupiny představuje chřipka riziko komplikací, hospitalizací a bohužel i úmrtí. Nejvyšší účinnost vakcinace je dosahována ve skupině zdravých dospělých osob. Preventivní očkování může ve vysoké míře zabránit dlouhodobé pracovní neschopnosti a ekonomickým ztrátám. Vakcinace dětí školního a předškolního věku hraje zásadní roli v omezení šíření infekce. Lékaři, kteří jsou v nejužším kontaktu s širokou veřejností by měli klást důraz na tuto problematiku, vysvětlit benefit vakcinace a zejména vyvrátit v lidech často hluboce zakořeněné mýty týkající se nežádoucích účinků očkování a jeho neúčinnosti. Lékař

by měl zejména vysvětlit skutečnost, že nutnost každoroční vakcinace je dána nikoliv nízkou účinností vakcíny, ale obrovskou schopností viru podléhat antigenním změnám, dále pak fakt, že očkování proti chřipce chrání výhradně proti onemocnění způsobeným chřipkovým virem, nikoliv proti dalším bakteriálním či virovým agens. Určitou alternativou, avšak méně účinnou je profylaktické užívání antivirotik či kombinace obého u vysoce rizikových pacientů. Nezbyvá než doufat, že se i naše republika zařadí v brzké době mezi země s vysokou proočkovaností populace proti chřipce.

Vzhledem k reálnému riziku vzniku pandemie chřipky se stávají chřipkové vakcíny středem zájmu výzkumných aktivit. Jedná se jednak o nové cesty podání chřipkové vakcíny, např. intranasálně či intradermálně. Dále se intenzivně pracuje na výrobě univerzální vakcíny, u které by odpadla nutnost každoročního přeočkovávání. Takováto vakcína by zřejmě sehrála zásadní roli v případě náhlého objevení se pandemického viru. Doufejme, že se v brzké době podaří vakcínu vyrobit a lidstvo bude pro případný pandemický virus rovnocenným soupeřem.

8 Odkazy

1. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Minulost, přítomnost, budoucnost. Galén Praha 2005.
2. Recommendations for influenza immunization of children. Pediatrics 2004; 113(5): 1441-7.
3. [Luke CJ, Subbarao K. Vaccines for pandemic influenza.](#) Emerg Infect Dis. 2006; 12(1): 66-72.
4. [Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic.](#) Bull Hist Med 2002; 76(1): 105-15.
5. [Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention.](#) Emerg Infect Di. 1999; 5(5): 659-71.
6. [Hehme N, Engelmann H, Künzel W, et al. Pandemic preparedness: lessons learnt from H2N2 and H9N2 candidate vaccines.](#) Med Microbiol Immunol 2002; 191(3-4): 203-8.
7. [Stephenson I, Nicholson KG, Glück R, et al.](#) Safety and antigenicity of whole virus and subunit influenza A/Hong Kong/1073/99 (H9N2) vaccine in healthy adults: phase I randomised trial. Lancet 2003; 362(9400): 1959-66.
8. [Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 \(H5N3\) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza.](#) Lancet 2001; 357(9272): 1937-43.
9. [Stephenson I, Nicholson KG, Colegate A, et al.](#) Boosting immunity to influenza H5N1 with MF59-adjuvanted H5N3 A/Duck/Singapore/97 vaccine in a primed human population. Vaccine 2003; 21(15): 1687-93.
10. [Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, et al.](#) Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. J Infect Dis 2005; 191(8): 1210-5.
11. Treanor JJ, Wilkinson BE, Maseoud F, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. Vaccine 2001; 19(13-14): 1732-7.

12. [Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkilä J. Influenza A1 myocarditis in conscripts.](#) Acta Med Scand 1980; 207(1-2): 27-30.
13. [Podewils LJ, Liedtke LA, McDonald LC, et al. Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network.](#) A national survey of severe influenza-associated complications among children and adults, 2003-2004. Clin Infect Dis 2005; 40(11): 1693-6.
14. [Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza Special Investigations Team. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004.](#) N Engl J Med 2005; 353(24): 2559-67.
15. Havlíčková M, Otavová M, Kynčl J, et al. Surveillance akutních respiračních infekcí (ARI) v České republice v sezóně 2004/2005. Zprávy Centra Epidemiol Mikrobiol 2005; 14/6: 286-293.
16. [Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al.](#) The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. N Engl J Med 1998; 338(20): 1405-12.
17. [Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant \(A/Sydney\) not contained in the vaccine.](#) J Pediatr 2000; 136(2): 168-75.
18. [Künzel W, Engelmann H, D'Hondt.](#) Immune response to influenza vaccination. Lancet 1994; 343(8890): 173.
19. [Zuckerman MA, Wood J, Chakraverty P, et al. Serological responses in volunteers to inactivated trivalent subunit influenza vaccine: antibody reactivity with epidemic influenza A and B strains and evidence of a rapid immune response.](#) J Med Virol 1991; 33(2): 133-7.
20. Zuckerman M, Cox R, Taylor J, et al. Rapid immune response to influenza vaccination. Lancet 1993; 342(8879): 1113.
21. Rastogi S, Gross PA, Bonelli J, et al. Time to peak serum antibody response to influenza vaccine. Clin Diagn Lab Immunol 1995; 2(1): 120-1.
22. Cate TR, Couch RB, Parker D, et al. Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines. Rev Infect Dis 1983; 5(4): 737-47.
23. Van Hoecke C, Prikazsky V, Utö I, et al. Immunogenicity of an inactivated split influenza vaccine in institutionalized elderly patients. Gerontology 1996; 42(4): 190-8.

24. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Risk factors for outbreaks of influenza in nursing homes: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124(1): 114-9.
25. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123(7): 518-27.
26. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994; 121(12): 947-52.
27. Künzel W, Glathe H, Engelmann H, et al. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. *Vaccine* 1996; 14(12): 1108-10.
28. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110(2): 105-23.
29. Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, et al. Reassessment of the association between Guillan-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Expert Neurology Group. Am J Epidemiol.* 1991 May 1; 133(9): 940-51.
30. Horner FA. Neurologic disorder after Asian influenza. *N Engl J Med* 1958; 258(20): 983-5.
31. Flewett TH, Hoult JG. Influenzal encephalopathy and postinfluenzal encephalitis. *Lancet* 1958; 2(7036): 11-5.
32. Skowronski DM, Strauss B, De Serres G, et al. Oculo-respiratory syndrome: a new influenza vaccine associated adverse event? *Clin Infect Dis* 2003; 36(6): 705-13.
33. Scheifele DW, Duval B, Russell ML, et al. Ocular and respiratory symptoms attributable to inactivated split influenza vaccine: evidence from a controlled trial involving adults. *Clin Infect Dis* 2003; 36(7): 850-7.
34. Advisory Committee on Immunization Practices, Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-10): 1-42.
35. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl Med* 2006; 355(1): 31-40.

36. Roskos SE. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Am Fam Physician* 2006; 74(7): 1123-5.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Assessment of the effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children and adults -Colorado, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(31): 707-10.
38. Lewis EN, Griffin MR, Szilagyi PG, et al. *Pediatrics* 2007; 120(3): 467-72.
39. Coleman MS, Washington ML, Orenstein WA, et al. Interdisciplinary epidemiologic and economic research needed to support a universal childhood influenza vaccination policy. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 41-6.
40. Carpenter LR, Lott J, Lawson BM, et al. *Pediatrics* 2007; 120(1): e172-8.
41. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005; 23(10): 1284-93.
42. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001; 344(12): 889-96.
43. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, et al. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis* 1970; 122(1): 16-25.
44. King JC Jr, Cummings GE, Stoddard J, et al. A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics* 2005; 116(6): e868-73.
45. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005; 23(13): 1540-48.
46. King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2586-7.
47. [Potter J](#), [Stott DJ](#), [Roberts MA](#), et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997; 175(1): 1-6.
48. [Carman WF](#), [Elder AG](#), [Wallace LA](#), et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9198): 93-7.
49. [Yassi A](#), [Murdzak C](#), [Cheang M](#), et al. Influenza immunization: knowledge, attitude and behaviour of health care workers. *Can J Infect Control* 1994; 9(4): 103-8.

50. [Doebbeling BN](#), [Edmond MB](#), [Davis CS](#), et al. Influenza vaccination of health care workers: evaluation of factors that are important in acceptance. *Prev Med* 1997; 26(1): 68-77.
51. [Harbarth S](#), [Siegrist CA](#), [Schira JC](#), et al. Influenza immunization: improving compliance of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19(5): 337-42.
52. [Habib S](#), [Rishpon S](#), [Rubin L](#). Influenza vaccination among healthcare workers. *Isr Med Assoc J* 2000; 2(12): 899-901.
53. [Ludwig-Beymer P](#), [Gerc SC](#). An influenza prevention campaign: the employee perspective. *J Nurs Care Qual* 2002; 16(3): 1-12.
54. [Manuel DG](#), [Henry B](#), [Hockin J](#), et al. Health behavior associated with influenza vaccination among healthcare workers in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(10): 609-14.
55. [Murray SB](#), [Skull SA](#). Poor health care worker vaccination coverage and knowledge of vaccination recommendations in a tertiary Australia hospital. *Aust N Z J Public Health* 2002; 26(1): 65-8.
56. [Rehmet S](#), [Ammon A](#), [Pfaff G](#), et al. Cross-sectional study on influenza vaccination, Germany, 1999-2000. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(12): 1442-7.
57. [Stephenson I](#), [Roper JP](#), [Nicholson KG](#). Healthcare workers and their attitudes to influenza vaccination. *Commun Dis Public Health* 2002; 5(3): 247-52.
58. [O'Rourke C](#), [Bourke W](#), [Bedford D](#), et al. Uptake of influenza vaccine by healthcare workers in an acute hospital in Ireland. *Ir Med J* 2003; 96(7): 207-9.
59. [Qureshi AM](#), [Hughes NJ](#), [Murphy E](#), et al. Factors influencing uptake of influenza vaccination among hospital-based health care workers. *Occup Med (Lond)* 2004; 54(3): 197-201.
60. [Cunney RJ](#), [Bialachowski A](#), [Thornley D](#), et al. An outbreak of influenza A in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(7): 449-54.
61. [Adal KA](#), [Flowers RH](#), [Anglim AM](#), et al. Prevention of nosocomial influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(10): 641-8.
62. [Everts RJ](#), [Hanger HC](#), [Jennings LC](#), et al. Outbreaks of influenza A among elderly hospital inpatients. *N Z Med J* 1996; 109(1026): 272-4.
63. [Pachucki CT](#), [Pappas SA](#), [Fuller GF](#), et al. Influenza A among hospital personnel and patients. Implications for recognition, prevention, and control. *Arch Intern Med* 1989; 149(1): 77-80.

64. [Rivera M](#), [Gonzalez N](#). An influenza outbreak in a hospital. *Am J Nurs* 1982; 82(12): 1836-8.
65. [Hall CB](#). Nosocomial viral respiratory infections: perennial weeds on pediatric wards. *Am J Med* 1981; 70(3): 670-6.
66. [Munoz FM](#), [Campbell JR](#), [Atmar RL](#), et al. Influenza A virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(9): 811-5.
67. [Salgado CD](#), [Farr BM](#), [Hall KK](#), et al. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(3): 145-55..
68. [Maltezou HC](#), [Drancourt M](#). Nosocomial influenza in children. *J Hosp Infect* 2003; 55(2): 83-91.
69. [Bauer CR](#), [Elie K](#), [Spence L](#), et al. Hong Kong influenza in a neonatal unit. *JAMA* 1973; 223(11): 1233-5.
70. [Malavaud S](#), [Malavaud B](#), [Sandres K](#), et al. Nosocomial outbreak of influenza virus A (H3N2) infection in a solid organ transplant department. *Transplantation*. 2001; 72(3): 535-7.
71. [Munoz FM](#), [Campbell JR](#), [Atmar RL](#), et al. Influenza A virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(9): 811-5.
72. [Kapila R](#), [Lintz DI](#), [Tecson FT](#), [Ziskin L](#), [Louria DB](#). A nosocomial outbreak of influenza A. *Chest* 1977; 71(5):576-9.
73. [Weinstock DM](#), [Eagan J](#), [Malak SA](#), [Rogers M](#), [Wallace H](#), [Kiehn TE](#), [Sepkowitz KA](#). Control of influenza A on a bone marrow transplant unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(11): 730-2.
74. [Van Voris LP](#), [Belshe RB](#), [Shaffer JL](#). Nosocomial influenza B virus infection in the elderly. *Ann Intern Med* 1982; 96(2): 153-8.
75. [Sepkowitz KA](#). Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996; 125(10): 826-34.
76. [Coles FB](#), [Balzano GJ](#), [Morse DL](#). An outbreak of influenza A (H3N2) in a well immunized nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(6): 589-92.
77. [Ikeda RM](#), [Drabkin PD](#). Influenza A outbreaks in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(12): 1288.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Influenza A in nursing home: New York, December 1991-January 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 129-131.
79. [Horman JT](#), [Stetler HC](#), [Israel E](#), et al. [An outbreak of influenza A in a nursing home](#). *Am J Public Health* 1986; 76(5): 501-4.

80. Sartor C, Levy PY, Fournier PE, et al. Outbreak of influenza among vaccinated residents in a nursing home. Presented at the 4th Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections. Atlanta GA 2000;
81. [Sartor C, Tissot-Dupont H, Zandotti C, et al. Use of a mobile cart influenza program for vaccination of hospital employees.](#) Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25(11): 918-22.
82. [Sartor C, Zandotti C, Romain F, et al. Disruption of services in an internal medicine unit due to a nosocomial influenza outbreak.](#) Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23(10): 615-9.
83. [Elder AG, O'Donnell B, McCruden EA, et al. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire.](#) BMJ 1996; 313(7067): 1241-2.
84. [Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings.](#) Clin Infect Dis 2003; 37(8): 1094-101. Epub 2003 Sep 19.
85. [Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial.](#) JAMA 1999; 281(10): 908-13.
86. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2003; 52(RR-8): 1-36.
87. French National Committee for Hygiene. Vaccination Calendar 2000. Weekly Epidemiology Bulletin 2002; 6: 1-6.
88. [Vickers AJ, Smith C. Homoeopathic Oscilloccinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes.](#) Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD001957.
89. [Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy.](#) Lancet 2005 Aug; 366(9487): 726-32.
90. [Song JY, Park CW, Jeong HW, et al. Effect of a hospital campaign for influenza vaccination of healthcare workers.](#) Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27(6): 612-7.
91. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. Can Commun Dis Rep 2004; 30 ACS-3: 1-32.

92. [MacDonald NE, McNeil S, Allen VM, et al.](#) Influenza vaccine programs and pregnancy: a need for more evidence. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26(11): 961-3.
93. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919; 72: 978-80.
94. [Freeman DW, Barno A.](#) Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 1172-5.
95. [Dodds L, McNeil SA, Fell DB,](#) et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; 176(4): 463-8.
96. [Schanzer DL, Langley JM, Tam TW.](#) Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(8): 622-9.
97. [Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al.](#) The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342(4): 225-31.
98. [Barker WH, Mullooly JP.](#) Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980; 112(6): 798-811.
99. [Englund JA.](#) Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine* 2003; 21(24): 3460-4.
100. [Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al.](#) Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4): 1098-106.
101. [Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al.](#) Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148(11): 1094-102.
102. [Black SB, Shinefield HR, France EK, et al.](#) Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004; 21(6): 333-9.
103. [McNeil SA, Dodds L, Allen VM, et al.](#) Influenza vaccine programs and pregnancy: new Canadian evidence for immunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(8): 674-6.
104. [Kroneman M, Paget WJ, van Essen GA.](#) Influenza vaccination in Europe: an inventory of strategies to reach target populations and optimise vaccination uptake. *Euro Surveill* 2003 Jun; 8(6): 130-8.

105. [Kamal KM, Madhavan SS, Amonkar MM.](#) Determinants of adult influenza and pneumonia immunization rates. *J Am Pharm Assoc.* 2003; 43(3): 403-11.
106. [Zimmerman RK.](#) Lowering the age for routine influenza vaccination to 50 years: AAFP leads the nation in influenza vaccine policy. *American Academy of Family Physicians.* *Am Fam Physician* 1999; 60(7): 2061-6, 2069-70.
107. Committee on Issues and Priorities for New Vaccine Development IoM-NAoS. In: Kathleen R, Stratton, Jane S, Durch, Robert S, Lawrence, editors. *Vaccines for the 21st century: a tool for decisionmaking.* Washington: National Academy Press. 2001.
108. [Aballéa S, De Juanes JR, Barbieri M, et al.](#) The cost effectiveness of influenza vaccination for adults aged 50 to 64 years: a model-based analysis for Spain. *Vaccine.* 2007; 25(39-40): 6900-10
109. [Aballéa S, Chancellor J, Martin M, et al.](#) The cost-effectiveness of influenza vaccination for people aged 50 to 64 years: an international model. *Value Health* 2007; 10(2): 98-116.
110. [Chen Y, Yi QL, Wu J, et al.](#) Chronic disease status, self-perceived health and hospital admissions are important predictors for having a flu shot in Canada. *Vaccine.* 2007; 25(42): 7436-40.
111. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\).](#) Influenza and pneumococcal vaccination coverage among persons aged > or =65 years and persons aged 18-64 years with diabetes or asthma--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(43): 1007-12.
112. [Joseph C, Goddard N, Gelb D.](#) Influenza vaccine uptake and distribution in England and Wales using data from the General Practice Research Database, 1989/90-2003/04. *J Public Health (Oxf)* 2005; 27(4): 371-7.
113. [Wiese-Posselt M, Leitmeyer K, Hamouda O, et al.](#) Influenza vaccination coverage in adults belonging to defined target groups, Germany, 2003/2004. *Vaccine* 2006; 24(14): 2560-6.
114. [Toy WC, Janosky JE, Laird SB.](#) Influenza immunization of medical residents: knowledge, attitudes, and behaviors. *Am J Infect Control* 2005; 33(8): 473-5.
115. [van Essen GA, Palache AM, Forleo E, et al.](#) Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003; 21(16): 1780-5.
116. [Johansen H, Nguyen K, Mao L, et al.](#) Influenza vaccination. *Health Rep* 2004; 15(2): 33-43.

117. [Szucs TD, Müller 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.
118. [Gerhard W, Mozdzanowska K, Zharikova D.](#) [Prospects for universal influenza virus vaccine.](#) *Emerg Infect Dis* 2006; 12(4): 569-74.
119. [Frace AM, Klimov AI, Rowe T, et al.](#) [Modified M2 proteins produce heterotypic immunity against influenza A virus.](#) *Vaccine* 1999; 17(18): 2237-44.
120. [De Filette M, Min Jou W, Birkett A,](#) et al. Universal influenza A vaccine: optimization of M2-based constructs. *Virology*. 2005; 337(1): 149-61.
121. [Mozdzanowska K, Feng J, Eid M, et al.](#) [Induction of influenza type A virus-specific resistance by immunization of mice with a synthetic multiple antigenic peptide vaccine that contains ectodomains of matrix protein 2.](#) *Vaccine* 2003; 21(19-20): 2616-26.
122. [Fan J, Liang X, Horton MS, et al.](#) Preclinical study of influenza virus A M2 peptide conjugate vaccines in mice, ferrets, and rhesus monkeys. *Vaccine* 2004; 22(23-24): 2993-3003.
123. [Liu W, Li H, Chen YH.](#) N-terminus of M2 protein could induce antibodies with inhibitory activity against influenza virus replication. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35(2): 141-6.
124. FluMist (package insert). Gaithersburg, MD: Medimmune Vaccines, Inc; 2007.
125. [Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al.](#) A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(7): 590-5.
126. [Talbot TR, Crocker DD, Peters J, et al.](#) [Duration of virus shedding after trivalent intranasal live attenuated influenza vaccination in adults.](#) *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(5): 494-500.
127. [Ali T, Scott N, Kallas W, et al.](#) [Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination \(FluMist\).](#) *Clin Infect Dis* 2004; 38(5): 760-2.
128. [Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al.](#) The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338(20): 1405-12.

129. [Bergen R, Black S, Shinefield H, et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents.](#) *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(2): 138-44.
130. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356: 729-31.
131. [Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, et al.](#) Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics* 2005; 116(3): e397-407.
132. Belshe RB, Nichol KL, Black SB, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of live, attenuated, cold-adapted influenza vaccine in an indicated population aged 5-49 years. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 920-7.
133. [Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al.](#) Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-6): 1-54.
134. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136: 168-75.
135. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (5Suppl): S66-71.
136. Vesikari T, Fleming DM, Aristequi JF, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118: 2298-312.
137. [Tam JS, Capeding MR, Lum LC, et al.](#) Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(7): 619-28.
138. [Halloran ME, Piedra PA, Longini IM Jr, et al. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A \(Fujian\), a drift variant, during 2003-2004.](#) *Vaccine* 2007; 25(20): 4038-45.
139. [Bui M, Whittaker G, Helenius A.](#) Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *J Virol* 1996; 70(12): 8391-401.

140. Hay AJ. The action of adamantanamines against influenza A viruses: inhibition of the M2 ion channel protein. *Sem Virol* 1992; 3: 21-30.
141. [Tosteson MT, Pinto LH, Holsinger LJ, et al.](#) Reconstitution of the influenza virus M2 ion channel in lipid bilayers. *J Membr Biol* 1994; 142(1): 117-26.
142. Vernier VG, Harmon JB, Stump JM, et al. The toxicologic and pharmacologic properties of amantadine hydrochloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15(3): 642-65.
143. Couch RB. Respiratory virus infections. In: Galaso GJ, Whitley RJ, Metigan TC, eds. *Antiviral agents and human viral diseases*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 369-413.
144. Symmetrel (amantadine hydrochloride). Chadds Ford, Pa.: Endo Pharmaceuticals, 1998 (package insert).
145. [Dolin R, Reichman RC, Madore HP, et al.](#) [A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection.](#) *N Engl J Med* 1982; 307(10): 580-4.
146. Flumatidine (rimantadine hydrochloride). St. Louis: Forest Pharmaceuticals, 1998 (package insert).
147. [Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, et al.](#) [Prevention and early treatment of influenza in healthy adults.](#) *Vaccine* 2000; 18(11-12): 957-1030. Review.
148. [Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, et al.](#) [Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults.](#) *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD001169.
149. [CDC.](#) [High levels of adamantane resistance among influenza A \(H3N2\) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents--- United States, 2005-06 influenza season.](#) *MMWR* 2006; 55: 44-6.
150. [Bright RA, Shay DK, Shu B, et al.](#) [Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005--2006 influenza season in the United States.](#) *JAMA* 2006; 295: 891-4.
151. Public Health Agency of Canada. Interim recommendation for use of amantadine for influenza. http://www.phacaspc.gc.ca/media/advisories_avis/2006/statement060115.html.

152. [Belshe RB, Smith MH, Hall CB, et al. Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection. J Virol 1988; 62: 1508-12.](#)
153. [Hay AJ, Zambon MC, Wolstenholme AJ, et al. Molecular basis of resistance of influenza A viruses to amantadine. J Antimicrob Chemother 1986; 18\(Suppl B\): 19-29.](#)
154. [Hall CB, Dolin R, Gala CL, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. Pediatrics 1987; 80: 275-82.](#)
155. [Saito R, Oshitani H, Masuda H, et al. Detection of amantadine-resistant influenza A virus strains in nursing homes by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis with nasopharyngeal swabs. J Clin Microbiol 2002; 40: 84-8.](#)
156. [Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, et al. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1741-7.](#)
157. [Houck P, Hemphill M, LaCroix S, et al. Amantadine-resistant influenza A in nursing homes. Identification of a resistant virus prior to drug use. Arch Intern Med 1995; 155: 533-7.](#)
158. [Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, et al. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. N Engl J Med 1989; 321: 1696--702.](#)
159. [Mast EE, Harmon MW, Gravenstein S, et al. Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks of influenza A \(H3N2\). Am J Epidemiol 1991; 134: 988-97.](#)
160. [Kim CU, Lew W, Williams MA, et al. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. J Am Chem Soc 1997; 119\(4\): 681-90.](#)
161. [von Itzstein M, Wu WY, Kok GB, et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. Nature 1993; 363\(6428\): 418-23.](#)
162. [Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. N Engl J Med 1997; 337\(13\):927-8.](#)

163. Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B viruses infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-1881.
164. [Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al.](#) Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5): 410-7.
165. [Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza.](#) *N Engl J Med* 2005; 353(13): 1363-73.
166. Tamiflu (oseltamivir phosphate) capsules. Nutley N.J.: Roche Laboratories, 2000 (package insert).
167. Relenza (zanamivir for inhalation). Research triangle Park N.C.: Glaxo Wellcome, 1999 (package insert).
168. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2667-72.
169. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2.
170. Beran J, Havlík J. Chřipka – klinický obraz, prevence, léčba. Maxdorf Praha, 2005.
171. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
172. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.
173. [Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, et al.](#) Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2513-22.

9 Seznam zkratk

AAFP	American Academy of Family Physicians
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AE	Adverse event, nežádoucí účinek
APC	Antigen prezentující buňka
CDC	Centrum pro kontrolu léčiv
CI	Interval spolehlivosti
EISS	European Influenza Scientific Scheme
ESWI	European Scientific Working Group of Influenza
FDA	Food and Drug administration
GMT	Geometrický titr protilátek
H	Hemaglutinin
HI	Protilátky proti hemaglutininu
CHMP	The Committee for Medical Products for Human Use
LAIV	Live attenuated, cold adapted, temperature sensitive vaccine viruses
M1	Membránový protein
M2	Membránový protein
MDCK	Madin Darby Canine Kidney
N	Neuraminidáza
NÚ	Nežádoucí účinek
NP	Nukleoprotein
RMK	Rhesus Monkey Kidney
RT-PCR	polymerázová řetězová reakce v reálném čase
SAE	Serious adverse event, závažná nežádoucí reakce
SAS	Statistical Analysis Systematic
SBIR	Simply Best Internet Randomization
TIV	Inaktivovaná očkovací látka proti chřipce
VE	Vaccine efficacy, účinnost vakcíny

10 Seznam publikovaných prací

Původní články:

[Schöndorf I, Beran J, Cizkova D, Lesna V, Banzhoff A, Zent O. Tick-borne encephalitis \(TBE\) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine*. 2007 Feb 9; 25\(8\): 1470-5.](#)

[Wertzová V. Edukace v cestovní medicíně aneb The 14th Swiss International Short Course on Travellers' Health \(Education at travel medicine or else The 14th Swiss International Short Course on Travellers' Health\) *Klin mikrobiol inf lék* 2008; 14\(2\): 78-80.](#)

Přehledové články:

Lesná V, Beran J. Protichřipkové vakcíny. *Remedia* 2006; 16: 399-407.

Beran J, Lesná V. Protichřipkové vakcíny a možnosti použití. *Antibiotiká a resistencia* 2006; 5: 28-34.

Wertzová V, Beran J. Cestovní lékárníčka. *Lidé a země* 2007; 56: 104-105.

Wertzová V, Beran J. Virové nákazy (chřipka). *Causa subita* 2007; 10: 21-24.

Kapitoly v monografiích:

Beran J, Vaništa J. *Základy cestovního lékařství*. Praha, Galén 2006. Nehody, úrazy a pouliční násilí na cestách do zahraničí. 55-58.

Abstrakta:

Beran J, Wertzova V, Honegr K, Kaliskova E, Havlickova M, Havlik J, Jirincova J, van Belle P, Jain V, DevasterJ, Innis B. A Prospective Placebo Controlled Vaccine Study with Fluarix During a Mild Infuenza Season with Primarily Drifted B Strain Circulation. The Tenth Annual Conference on Vaccine Research, Baltimore, USA, 30.4 – 2.5.2007.

Přednášky:

Wertzová V. Randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená klinická studie fáze IV ke zhodnocení účinnosti očkovací látky Fluarix společnosti GlaxoSmithKline Biologicals proti chřipce podané intramuskulárně zdravým dospělým osobám ve věku 18-64 let. *Liškutinovy dny*, 6/2007.