

## POKLES PROOČKOVANOSTI VEDE K ROZVOJI EPIDEMIÍ SPALNIČEK V EVROPSKÉM REGIONU

### Z OBSAHU

#### ELIMINACE SPALNIČEK V EVROPĚ?

Eliminace spalniček nejenom v evropském regionu, ale i celosvětově je dlouhodobě jedním z významných cílů Světové zdravotnické organizace (WHO) na poli boje s preventabilními infekčními nemocemi...

#### OČKOVÁNÍ PROTI PNEUMOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM V DOSPĚLOSTI

Navzdory pokrokům v prevenci a léčbě zůstávají pneumokoková onemocnění významnou příčinou morbidit a mortality, nejenom světové, ale také české populace...

#### DVOUDÁVKOVÉ OČKOVACÍ SCHÉMA BIVALENTNÍ HPV VAKCÍNY

Infekce lidským papilomavirem se přenáší nejčastěji během pohlavního styku, postihne alespoň jednou za život 75–80 % sexuálně aktivních lidí a je spojena s rizikem rozvoje několika maligních nádorů...

#### OČKOVÁNÍ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Onkologičtí pacienti jsou velmi specifickou skupinou, která je zvýšeně ohrožena infekčními onemocněními a jejich komplikacemi.

Na druhou stranu jejich ochrana před infekcemi vakcinací je do jisté míry komplikovaná z důvodu kontraindikace živých očkovacích látek a rizika selhání vakcinace...

<b>EDITORIAL</b> .....	107
<b>■</b>	
<b>PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)</b>	
Eliminace spalniček v Evropě? Elimination of measles in Europe? <i>MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Renáta Šošovičková, doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., MUDr. Pavel Kosina, Ph.D., RNDr. Irena Hanovcová, CSc., prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.</i> .....	110
Očkování proti pneumokokovým onemocněním v dospělosti Pneumococcal vaccination in adults <i>prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana, Ph.D., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., RNDr. Irena Hanovcová, CSc., prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.</i> .....	118
Dvoudávkové očkovací schéma bivalentní HPV vakcíny The 2-dose schedule of bivalent HPV vaccine <i>MUDr. Borek Sehnal, MUDr. Daniel Driák, Ph.D., MUDr. Helena Neumannová, doc. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.</i> .....	125
Očkování onkologických pacientů Vaccination of cancer patients <i>MUDr. Daniel Dražan</i> .....	132
<b>■</b>	
<b>AKTUALITY (CURRENT NEWS)</b>	
Cirkulace nových reasortant ptačí chřipky ve světě (prosinec 2013 – duben 2014) Circulation of new reassortants avian influenza in the world (December 2013 – April 2014) <i>prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.</i> .....	136
<b>■</b>	
<b>ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)</b>	
Novinky ve vakcinologii News in Vaccinology <i>doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.</i> .....	139
<b>■</b>	
<b>ZPRÁVY, RECENZE, NÁZORY (NEWS, REVIEWS, OPINIONS)</b>	
Úroveň protekce proti virové hepatitidě typu B po očkování vakcínou Hexavac, používanou v minulosti u dětí v České republice Quality of protection against hepatitis B infection after vaccination with Hexavac, applied to children in the Czech Republic in the past <i>MUDr. Renáta Šošovičková, prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.</i> .....	141
<b>■</b>	
<b>EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)</b>	
Švédské imunizační schéma The immunization schedule of Sweden .....	144
<b>■</b>	
<b>PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)</b>	
<i>MUDr. Josef Trmal, Ph.D.</i> .....	145

## Eliminace spalniček v Evropě?

### Elimination of measles in Europe?

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Renáta Šošovičková<sup>1</sup>, doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.<sup>1</sup>,  
MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.<sup>2</sup>, RNDr. Irena Hanovcová, CSc.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc.<sup>1</sup>,  
prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové,

<sup>2</sup>Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

#### Souhrn:

Eliminace spalniček patří k základním prioritám Světové zdravotnické organizace v oblasti působení proti preventabilním infekčním onemocněním. Díky implementaci očkování proti spalničkám došlo k výraznému snížení incidence spalniček jak celosvětově, tak v Evropě. Přesto v Evropě došlo v posledních letech k rozvoji epidemií spalniček, které jsou spjaty zejména s lokálním poklesem proočkovanosti populace. Mezi nemocnými byl zaznamenán nárůst proporcionálního zastoupení starších dětí a mladých dospělých. Mezi nejpostiženější země se řadily Bulharsko, Francie, Rumunsko a Ukrajina, ale epidemie byly hlášeny i v zemích, jako je Nizozemsko, Itálie, Německo a Velká Británie. Dosud stabilní situace v České republice byla v roce 2014 narušena rozvojem epidemie spalniček v Ústeckém kraji. Vzhledem k aktuálnímu výskytu epidemií spalniček v zemích Evropy je pravděpodobné, že cíl eliminace spalniček v evropském regionu Světové zdravotnické organizace v roce 2015 nebude dosažen.

**Klíčová slova:** spalničky, epidemie, eliminace, vakcinace

#### Summary:

Elimination of measles is one of the basic priorities of the World Health Organization in terms of action against preventable infectious diseases. Thanks to implementation of measles vaccination the incidence of measles significantly decreased worldwide as well as in Europe. Despite of improvement the epidemics of measles developed in recent years in Europe. These epidemics are associated mainly with local decrease of vaccination coverage of the population. There was an increase in the proportion of older children and young adults among the patients. The most affected countries were Bulgaria, France, Romania and Ukraine, but outbreaks have been reported in countries such as the Netherlands, Italy, Germany and United Kingdom. The stable situation in the Czech Republic was disrupted in 2014 by the development of a measles epidemic. Due to the current epidemics of measles in European countries it is likely that the goal of measles elimination in the European Region of the World Health Organization in 2015 will not be reached.

**Keywords:** measles, epidemiology, elimination, vaccination

*Vakcinologie 2014;8(3):110–117*

#### Eliminace spalniček?

Eliminace spalniček nejenom v evropském regionu, ale i celosvětově je dlouhodobě jedním z významných cílů Světové zdravotnické organizace (WHO) na poli boje s preventabilními infekčními nemocemi. Pravidelně je posuzována a hodnocena skupinou SAGE (WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) (1). V období před plošnou implementací očkování proti spalničkám do národních imunizačních programů byla velká část populace v dětském věku infikovaná virem spalniček s následným

vytvořením celoživotní imunity. Odhaduje se, že v 80. letech 20. století spalničky celosvětově usmrtily 2,6 milionu dětí ročně (2). Zavedení vakcinace proti spalničkám do národních imunizačních programů jednotlivých zemí vedlo ke snížení incidence onemocnění a současně s tím poklesly i počty hlášených úmrtí v důsledku spalniček na 750 000 v roce 2000 (72% proočkovanost) a asi 197 000 v roce 2007 (82% proočkovanost). Více než 90 % všech úmrtí v důsledku spalniček se v tomto období objevilo u dětí < 5 let věku (3). I přes dosažené pokroky zůstávají

spalničky globálně jednou z hlavních příčin úmrtí u malých dětí. Odhaduje se, že v roce 2012 vedly k 122 000 úmrtím, zejména dětí < 5 let věku (4). Největší incidence nemoci i hlášené počty úmrtí na spalničky bývají zaznamenány v rozvojovém světě, kde bývá hlášeno  $\geq 95$  % počtů úmrtí.

Spalničky se řadí mezi onemocnění, která mohou být eliminována a eventuálně i eradikována. Nemají zvířecí nebo přírodní rezervoár a jedná se o infekci přenosnou pouze z člověka na člověka. Současně s tím jsou dostupné kvalitní

laboratorní diagnostické testy a dostatečně kvalitní a bezpečné vakcíny. Rovněž existují jasně specifikované vakcinační strategie. Dosáhnout eliminace spalniček se však již řadu let nedaří. V rámci epidemiologického postupu proti spalničkám byly v jednotlivých regionech WHO stanoveny termínové cíle eliminace spalniček. V evropském regionu to byl rok 2010. Tento cíl však nebyl dosažen z důvodu nedostatečné kolektivní protekce zejména v centrálních a západních oblastech regionu. Proto byl cíl eliminace spalniček v evropském regionu WHO posunut na rok 2015 (5). Na konci roku 2013 SAGE konstatovala snížení mortality spalniček o 75 % od roku 2000. Vzhledem k dostupným statistickým údajům je však pravděpodobné, že dosažení cílů eliminace spalniček v jednotlivých WHO regionech (v evropském regionu WHO v roce 2015) nebude dosaženo (6).

Eliminace spalniček je obecně definovaná jako absence endemického přenosu spalniček v definované geografické lokalitě po dobu alespoň 12 měsíců při současné existenci funkčního systému surveillance onemocnění. V souladu s touto definicí byla v evropském regionu WHO eliminační kritéria specifikována jako absence spalniček s endemickým přenosem ve všech členských státech po dobu alespoň 36 měsíců od doby posledního známého případu onemocnění v důsledku přerušení přenosu viru za současné intenzivní surveillance onemocnění a prokázaná protekce proti spalničkám u alespoň 95 % populace (7). V rámci globálního programu omezení výskytu spalniček stanovila WHO cíl snížit počet úmrtí na spalničky do roku 2015 alespoň o 95 % ve srovnání s rokem 2000 a do konce roku 2020 dosáhnout eliminace spalniček alespoň v pěti regionech WHO.

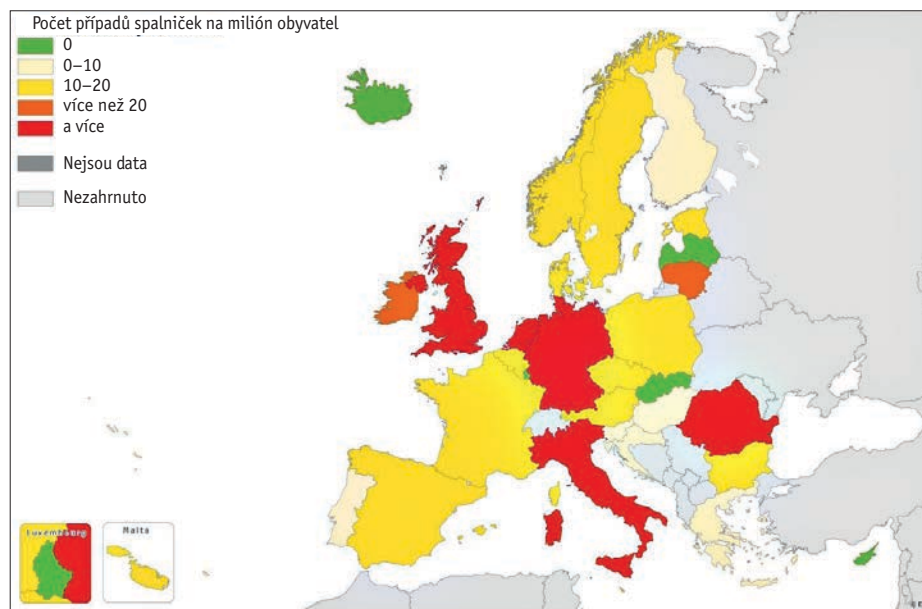
V evropském regionu WHO i navzdory jasně specifikované vakcinační strategii však přetrvává epidemické šíření spalniček. Příčinou je především nahromadění vnímavých osob, zejména starších dětí a mladých dospělých, kteří nebyli vakcinováni v dětském věku a kteří se s nemocí nemohli v dětském věku setkat v důsledku snížení incidence spalniček v populaci. Dalším důvodem je existence populačních skupin s minimální proočkováností z důvodu omezené dostupnosti zdravotnické péče nebo v důsledku odmítání vakcinace z řady příčin. Nepochybně významnou

roli hraje i nižší ochota rodičů nechat své děti očkovat, neboť mizí strach z nemoci, která se skoro nevyskytuje, a naopak narůstají obavy ze zdůrazňovaných a často mylných nežádoucích účinků vakcinace. Pro zlepšení šetření a řešení epidemií spalniček vydala WHO doporučení postupů managementu těchto epidemií (8). I přes aktuálně ne zcela uspokojivou situaci došlo v evropském regionu WHO v důsledku implementace očkování proti spalničkám do národních imunizačních programů k 98% poklesu výskytu spalniček. V roce 1993 bylo hlášeno asi 340 000 případů spalniček a v roce 2009 asi 3000 případů (9). Od této doby byl však v evropském regionu WHO zaznamenán nárůst incidence spalniček. V letech 2010–2012 se počty hlášených případů spalniček pohybovaly v rozmezí 26 188–37 073 za rok. Největší epidemie byly zaznamenány v Bulharsku (2009–2010), Francii (2009–2011), Rumunsku (2011–2012) a Ukrajině (2012). Tyto epidemie byly specifické nárůstem poměrného zastoupení starších dětí a mladých dospělých mezi případy onemocnění (8).

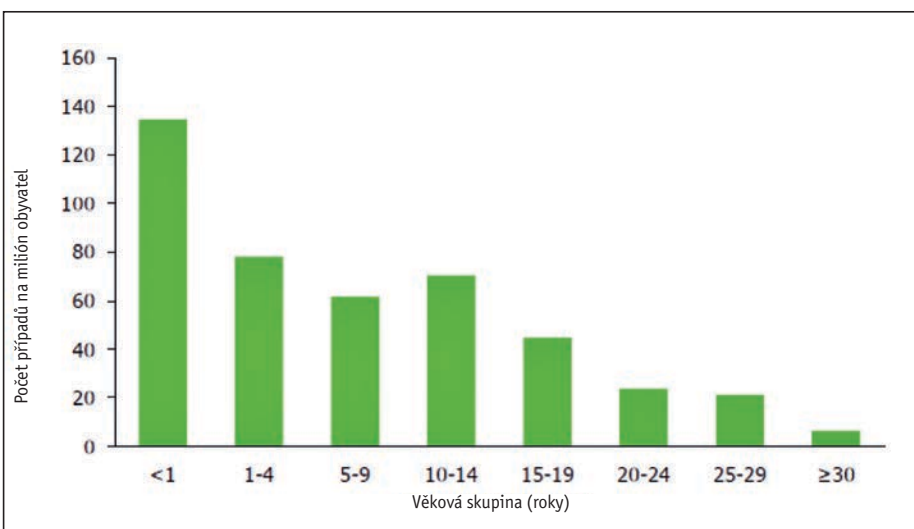
### Epidemiologické charakteristiky a klinické projevy spalniček

Spalničky jsou virové exantémové infekční onemocnění. V případě endemického šíření v populaci lze zaznamenat sezonalitu onemocnění s výskytem

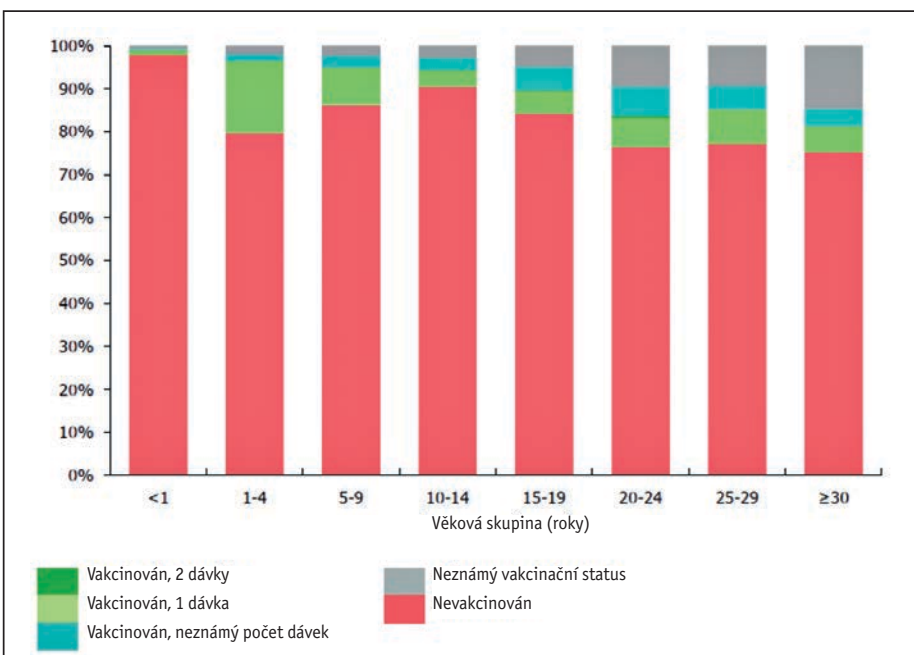
epidemií s maximem v zimních a jarních měsících a následně se sníženou incidencí v meziepidemickém období. V populaci, kde došlo k eliminaci spalniček a kde většina případů onemocnění vzniká v důsledku importu nákazy, se infekce může objevovat kdykoli během roku a sezonalita se neprojevuje. Virus spalniček (Morbillivirus) je přenášen respirační cestou (kapénkovou infekcí) nebo přímým i nepřímým kontaktem se sekrety z horních cest dýchacích infikovaných osob. Ve vnějším prostředí virus přežívá jen krátce, řádově několik hodin. Vstupní branou infekce je sliznice nosohltanu. Spalničky jsou vysoce nakažlivým onemocněním s > 90% attack rate u vnímavých osob. Vnímavost k naze je všeobecná, po prodělání onemocnění se rozvíjí celoživotní imunita. V kojeneckém věku může být dítě chráněno mateřskými protilátkami, které získalo pasivním transplacentárním přenosem v období těhotenství od matky, která spalničky prodělala nebo byla vakcinovaná. U dětí matek, jež spalničky prodělaly, je protekce dlouhodobější a může přetrvávat až 12 měsíců po narození. Některé práce poukazují na kratší dobu přetrvávání protekce u dětí vakcinovaných matek, u kterých nemusí protekce přetrvávat ani do 6. měsíce věku. Z hlediska rizika přenosu nákazy je velmi důležité, že infikovaní jedinci vylučují virus, a mohou tak být zdrojem nákazy



**Obr. 1** Incidence spalniček v zemích Evropské unie / Evropského hospodářského prostoru v roce 2013  
Zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report, Measles and rubella monitoring, February 2014. Stockholm: ECDC; 2014.



**Graf 1** Věkově specifická incidence v zemích Evropské unie / Evropského hospodářského prostoru v roce 2013  
Zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report, Measles and rubella monitoring, February 2014. Stockholm: ECDC; 2014.



**Graf 2** Vakcinační status u případů spalniček podle věkových skupin v zemích Evropské unie / Evropského hospodářského prostoru v roce 2013  
Zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report, Measles and rubella monitoring, February 2014. Stockholm: ECDC; 2014.

pro své okolí jednak již několik dnů před rozvojem klinické manifestace, jednak i několik dnů po vzniku příznaků choroby a výsevu exantému (10).

V případě infikování dochází u postižených k rozvoji klinických projevů průměrně po 10–12denní inkubační době (maximálně po 21 dnech). Na počátku klinické manifestace se rozvíjí katarální stadium nemoci, kdy se objevuje horečka,

rýma, kašel a konjunktivitida. Stav se někdy přirovnává ke vzhledu „uplakaného dítěte“ (tzv. facies morbillosa). Následně se na buňkách sliznici objevují drobné bělavé tečky, tzv. Koplikovy skvrny. Přibližně 4 dny po vzniku horečky se v oblasti uší, týla a na obličejí objevuje typický makulopapulózní exantém, který se následně šíří na krk, tělo a končetiny (exantémové stadium nemoci). Kožní projevy zpravidla

přetrvávají několik dnů. Exantém poté, ve stejném pořadí, jak se objevoval, opět ustupuje. Závažnější průběh spalniček bývá u jedinců s malnutricí a imunosupresí (11). Mezi komplikace spalniček patří například spalničková laryngitida, pneumonie, encefalitida, závažný průjem, apendicitida nebo bakteriální otitida a pneumonie. Komplikace jsou častější u starších dětí a dospělých. Vzácnou komplikací je subakutní sklerotizující panencefalitida, která se projevuje až řadu let po vlastním onemocnění. Onemocnění v graviditě nezpůsobuje kongenitální malformace plodu.

### Výskyt spalniček v Evropě

Vzhledem k tomu, že spalničky jsou snadno přenositelné z osoby na osobu, uplatňuje se vysoká proočkovanost významně v tvorbě kolektivní protekce, která je nezbytná k přerušení přenosu infekce v populaci. Míra proočkovanosti by měla dosahovat  $\geq 95\%$ . V případě, že je nižší, dochází k riziku endemického šíření spalniček v komunitě. Bohužel se v zemích s povinným i nepovinným očkováním objevují antivakcinační kampaně, které svým působením zvyšují riziko nebo přímo vedou k poklesu úrovně proočkovanosti, což se následně odráží ve zvýšeném výskytu spalniček v populaci. Epidemie spalniček, které jsou právě tímto zapříčiněny, můžeme v posledních letech v Evropě pozorovat.

V rámci surveillance spalniček v systému TESSY (The European Surveillance System) bylo v roce 2013 v zemích EU/EEA (Evropská unie/Evropský hospodářský prostor) hlášeno celkem 10 271 případů onemocnění (12). Počty hlášených případů v jednotlivých zemích jsou shrnuty v tabulce 1. Mezi nejvíce postižené země, ve kterých bylo hlášeno celkem 91 % všech případů, patřily Nizozemsko (24 %), Itálie (22 %), Velká Británie (18 %), Německo (17 %) a Rumunsko (10 %) (obr. 1). Naproti tomu v deseti zemích byl v roce 2013 hlášen < 1 případ na milion obyvatel. Nejvyšší věkově specifická incidence byla zaznamenána u dětí < 1 rok věku (135 případů/1 000 000 obyvatel), následně u dětí ve věku 1–4 roky (78 případů/1 000 000 obyvatel) a u adolescentů ve věku 10–14 let (70 případů/1 000 000 obyvatel) (graf 1). Věkově specifická incidence byla v zemích s nejvyšším počtem hlášených případů značně heterogenní.



V Itálii byla nejvyšší u 15–29letých, v Německu, Rumunsku a Británii u dětí < 1 rok věku a v Nizozemsku ve věkové kategorii 5–14 let. Obecně byly popisovány velké rozdíly v zastoupení laboratorně potvrzených případů mezi jednotlivými zeměmi. Souhrnně pouze 60 % případů bylo laboratorně potvrzeno. Vakcinační status byl znám u 95 % případů onemocnění. Z nich bylo 88 % nemocných neočkovaných, 8 % postižených bylo vakcinováno pouze jednou dávkou vakcíny, 0,1 % nemocným byly správně aplikovány dvě nebo více dávek vakcíny a 4 % osob byla očkována neznámým počtem dávek vakcíny. Zastoupení nevakcinovaných jedinců bylo vysoké ve všech věkových skupinách, ale nejvyšší bylo ve věkové kategorii dětí < 1 rok věku (98 %) (graf 2). V cílové věkové skupině dětské populace pro očkování proti spalničkám (1–4 roky věku) bylo 80 % nemocných dětí neočkovaných. V roce 2013 bylo hlášeno 8 případů akutní spalničkové encefalitidy a byla zaznamenána 3 úmrtí na spalničky. Celkově byly počty případů zaznamenané v roce 2013 nižší ve srovnání s roky 2010 a 2011. Přesto z pohledu eliminace spalniček v Evropě zůstávají počty nemocných vysoké.

V rámci zemí EU/EEA v roce 2013 splnilo eliminační cíl stanovený jako incidence spalniček < 1 případ/1 000 000 obyvatel pouze 11 států z 30. Zajímavé je zjištění, že Evropa se stává „exportérem“ spalniček, kdy 50 % případů spalniček importovaných do USA v roce 2013 pocházelo z Evropy (13).

V České republice byl výskyt spalniček dlouhodobě stabilní, s každoročním výskytem pouze omezeného množství případů onemocnění. Z 87 případů spalniček zaznamenaných v letech 2000–2010 bylo 36 označeno jako importovaných (14). Ve srovnání s rokem 2013, kdy bylo hlášeno 15 případů spalniček, byl na počátku roku 2014 zaznamenán výrazný nárůst incidence. Důvodem byla epidemie spalniček v Ústí nad Labem, která se začala rozvíjet v únoru 2014. Na počátku epidemie stál import nákazy ze zahraničí. V jarních měsících roku se počty nemocných pohybovaly řádově v několika desítkách. Podle dostupných dat velkou část postižených představovaly osoby ve věku 35–45 let, které byly v minulosti očkovány pouze jednou dávkou vakcíny. Mezi nemocnými byli významně zastoupeni zdravotničtí pracovníci, kteří

Země	Počet případů	Počet případů/1 000 000
Belgie	38	3,4
Británie	1900	30,7
Bulharsko	16	2,2
Česká republika	14	1,3
Dánsko	17	3,0
Estonsko	2	1,5
Finsko	2	0,4
Francie	272	4,2
Chorvatsko	1	0,2
Itálie	2216	36,4
Irsko	57	12,4
Island	0	0,0
Kypr	0	0,0
Litva	35	11,6
Lotyšsko	0	0,0
Lucembursko	0	0,0
Maďarsko	1	0,1
Malta	2	4,8
Německo	1772	21,7
Nizozemsko	2499	149,4
Norsko	8	1,6
Polsko	86	2,2
Portugalsko	1	0,1
Rakousko	75	8,9
Rumunsko	1074	50,3
Řecko	3	0,3
Slovensko	0	0,0
Slovinsko	1	0,5
Španělsko	127	2,7
Švédsko	52	5,5
Celkem	10271	20,1

Poznámka: Bulharsko, Česká republika, Řecko, Litva a Nizozemsko nehlásily data za prosinec 2013.

Zdroj: upraveno podle: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report, Measles and rubella monitoring, February 2014. Stockholm: ECDC; 2014.

Tab. 1 Počty hlášených případů spalniček v Evropě v roce 2013

v rámci svého povolání přicházeli do kontaktu s nemocnými (15). V souvislosti s tímto zvýšeným výskytem onemocnění bylo v březnu 2014 vyhlášeno mimořádné očkování proti spalničkám u vytipovaných zaměstnanců Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem. Důvodem bylo šíření nákazy mezi zdravotnickým personálem a riziko přenosu nákazy na pacienty. Mimořádné očkování se vztahovalo na osoby, u kterých nebylo prokazatelně zdokumentované očkování proti spalničkám v platném schématu.

V souvislosti se zvýšeným výskytem spalniček a s epidemií v Ústeckém kraji vydala Česká vakcinologická společnost ČLS JEP 13. 3. 2014 doporučení pro očkování kontaktů se spalničkami v období infekčnosti kontaktů. Jako osoby s nejvyšším rizikem vzniku onemocnění byli označeni jedinci, kteří nebyli v minulosti očkováni proti spalničkám z důvodu odmítnutého/zaměškaného očkování, nebo osoby ročníku narození 1969 a dříve, které dosud spalničky neprodělaly a nebyly

Věk	Měsíce												
	6	11	12	13	14	15	16	17	18	21	23	24	
Belgie													
Bulharsko													
Česká republika						2							
Dánsko						3							
Estonsko													
Finsko						5							
Francie		6											
Chorvatsko													
Irsko													
Island													
Itálie													
Kypr													
Lichtenštejnsko													
Litva													
Lotyšsko													
Lucembursko													
Maďarsko													
Malta													
Německo													
Nizozemsko													
Norsko													
Polsko													
Portugalsko													
Rakousko													
Rumunsko													
Řecko													
Slovensko													
Slovinsko													
Spojené království													
Španělsko													
Švédsko													

Tab. 2 Doporučená schémata vakcinace proti spalničkám ve vybraných státech Evropy

obecná doporučení ■

catch-up ■

1, 2... specifická doporučení

#### Vysvětlivky:

- doporučení platí pouze do 16 let věku včetně
- první dávka nejdříve 1. den v 15. měsíci věku, druhá by měla být podána 6–10 měsíců po první dávce
- MMR vakcinace možná od 9. měsíce věku před návštěvou zemí s epidemickým nebo endemickým výskytem spalniček; doporučené dvoudávkové očkovací schéma v 15 měsících a 4 letech musí být dokončeno, pokud je vakcinace zahájena před 12. měsícem
- předchozí doporučení pro druhou dávku MMR vakcíny, jež platí do roku 2016 pro děti, které byly před 1. 4. 2008 starší než 4 roky
- očkování může být podáno od 6 měsíců věku v případě cestování do zahraničí; pokud je vakcinace zahájena

před 12. měsícem věku, další 2 dávky jsou doporučeny (14.–18. měsíc a 6. rok)

6. vakcinace proti spalničkám před 12. měsícem věku – možno při cestování do zemí s endemickým výskytem nebo do zemí, kde se proti spalničkám rutinně neočkuje nebo v případě expozice spalničkám – jedna dávka monovalentní vakcíny u dětí mezi 6.–8. měsícem věku a dále 2 dávky MMR vakcíny podle základního národního doporučení; trivalentní MMR vakcínu lze podat dětem ve věku 9–11 měsíců a další dávku podat mezi 12.–15. měsícem věku, MMR je doporučováno v národních doporučeních
7. 3 dávky MMR po měsíci, pokud nebyla provedena vakcinace v předchozím období; 1 dávka, pokud byla dříve podána pouze 1 dávka
8. 2 dávky MMR u všech narozených po roce 1980
9. pouze u těch, kteří nebyli očkovaní v minulosti
10. 2. dávka MMR vakcíny, pokud nebyla podána dříve (v 6.–7. roce)





očkovaní. Ve zvýšeném riziku onemocnění jsou i jedinci ročníku narození 1970–1975 očkovaní v dětství pouze jednou dávkou vakcíny proti spalničkám, kteří jsou tedy pravděpodobně nedostatečně chráněni. Dalšími rizikovými skupinami jsou kojenci, u nichž nebylo očkování proti spalničkám dosud zahájeno, a zdravotničtí pracovníci. U takto specifikovaných nechráněných a nedostatečně chráněných osob se doporučuje očkování jednou dávkou vakcíny proti spalničkám nejdéle do 72 hodin po kontaktu s infekcí. Podle doporučení vakcinologické společnosti lze očkování nechráněných jedinců provést u dětí od 9 měsíců věku a starších. V případě kontraindikací vakcinace (živá vakcína) je možné provést kontrolu hladin spalničkových protilátek a eventuálně zvážit podání imunoglobulinu (16). Vakcinace výše uvedených rizikových skupin osob je možná i bez rizika kontaktu s onemocněním a je pouze na uvážení očkovaného. Žádné další specifické doporučení vakcinace proti spalničkám u dospělých osob v České republice neexistuje. Vakcinace je hrazena pouze v případě, že se jedná o pravidelné očkování v rámci národního imunizačního programu nebo o vyhlášené mimořádné očkování v oblasti zvýšeného výskytu spalniček. V ostatních případech si vakcinaci hradí očkovaný sám.

### Očkování proti spalničkám

WHO v současnosti k zajištění individuální ochrany proti spalničkám doporučuje aplikaci dvou dávek vakcíny, s dosažením  $\geq 95\%$  proočkovanosti k zajištění kolektivní protekce. Základní klíčovou skupinou pro vakcinaci proti spalničkám jsou děti ve věku 1–4 roky. Vedle toho bývá dále zdůrazňován význam vakcinace u zdravotnických pracovníků vzhledem k riziku šíření infekce jak od zdravotníků na pacienty, tak z pacientů na zdravotníky. SAGE doporučuje, aby všichni zdravotničtí pracovníci byli imunní vůči spalničkám (6). Významnou roli hraje doba zahájení vakcinace proti spalničkám. V průběhu prvních měsíců života přetrvávají u dítěte mateřské protilátky, které mohou vést k nedostatečné imunitní odpovědi na podání vakcíny. WHO dnes doporučuje v rozvinutých zemích zahájení očkování na počátku 2. roku věku dětí, v rozvojových zemích již od 9. měsíce věku dětí z důvodu vysokého

rizika onemocnění v prvním roce života. K očkování se využívá živá oslabená vakcína, která je vysoce účinná. Po aplikaci jedné dávky vakcíny je u  $\geq 95\%$  očkovaných navozena sérokonverze (17). Téměř všichni ostatní, u nichž nedojde k imunitní odpovědi po první dávce, odpoví rozvojem protektivní imunity po aplikaci druhé dávky vakcíny. V případě podání první dávky po 12. měsíci věku je tedy po aplikaci dvou dávek vakcíny u  $> 98\%$  očkovaných navozena sérokonverze (18, 19).

Ve všech zemích Evropské unie je očkování proti spalničkám zařazeno do národních imunizačních programů. Jednotlivá národní doporučení pro termíny aplikace vakcíny se však mohou mezi jednotlivými zeměmi i výrazně lišit (tab. 2).

V České republice bylo plošné povinné očkování proti spalničkám zahájeno v roce 1969, nejprve v jednodávkovém schématu, které bylo v roce 1975 změněno na dvoudávkové. K vakcinaci se využívá živá atenuovaná vakcína. Při kontrole proočkovanosti v roce 2009 bylo zjištěno, že  $> 98\%$  dětí narozených v roce 2006 bylo očkováno dvěma dávkami vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám a půl procenta neobdrželo ani jednu dávku vakcíny. U dětí narozených v roce 2007 byla proočkovanost dvěma dávkami vakcíny  $95,5\%$  a asi  $1\%$  dětí nebylo očkováno vůbec. Byly však zaznamenány i lokality s úrovní proočkovanosti  $< 95\%$  (14). Vysoká úroveň proočkovanosti vedla v 80. letech 20. století v podstatě k eliminaci spalniček u nás. V České republice se v současné době proti spalničkám očkuje v rámci pravidelného očkování dětí. Využívá se kombinovaná vakcína proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (tzv. MMR) aplikovaná v dvoudávkovém schématu. První dávka se podává dětem od 15. měsíce života a druhá za 6–10 měsíců po první dávce. Monovalentní vakcína proti spalničkám není v současné době v České republice k dispozici. Ke zjištění aktuálního imunitního stavu obyvatelstva a ověření účinnosti celoplošného očkování byl v roce 2013 proveden víceúčelový sérologický přehled protilátek proti čtyřem vybraným infekcím, mezi které byly zařazeny i spalničky. Cílem bylo zjistit úroveň protekce populace proti daným infekcím a posoudit strategii imunizačního programu. Jeho výsledky budou zveřejněny pravděpodobně v brzké době.

### Závěr

Díky implementaci vakcinace proti spalničkám do národních imunizačních programů zemí Evropy došlo z dlouhodobého hlediska k významnému snížení incidence nemoci. V posledních letech však můžeme sledovat nárůst incidence spalniček v různých evropských státech, který je dán rozvojem epidemií infekce v těchto zemích. Epidemie jsou spojovány s poklesem proočkovanosti. Mezi nejpostiženější patřily Bulharsko, Francie, Rumunsko a Ukrajina. Tyto epidemie byly specifické nárůstem poměru zastoupení starších dětí a mladších dospělých mezi případy onemocnění. V rámci Evropské unie bylo v roce 2013 nejvíce případů onemocnění zaznamenáno v Nizozemsku, Itálii, Německu a Velké Británii. V České republice byla incidence spalniček dosud nízká a stabilní. I přes dostatečnou proočkovanost však došlo na počátku roku 2014 ke vzniku epidemie spalniček, na počátku které byl import onemocnění ze zahraničí.

Vzhledem k nestabilní epidemiologické situaci a výskytu epidemií v zemích Evropy je pravděpodobné, že cíl eliminace spalniček v evropském regionu WHO v roce 2015 nebude dosažen a plány eliminace spalniček bude třeba přehodnotit. Zejména bude nutné klást důraz na dosažení a udržení vysoké úrovně proočkovanosti dvěma dávkami vakcíny proti spalničkám.

### Literatura

1. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2011 – conclusions and recommendations. Weekly Epidemiological Record. 2011;86(21):205-20.
2. World Health Organization. Measles initiative partners gear up to tackle challenges ahead. Global Immunization News, 2011, p.4. Available from: [http://www.who.int/immunization/GIN\\_September\\_2011.pdf](http://www.who.int/immunization/GIN_September_2011.pdf).
3. World Health Organization. Progress in global measles control and mortality reduction, 2000 – 2007. Weekly Epidemiological Record. 2008;83(49):441-8.
4. World Health Organization, Measles Fact sheet No. 286, Updated February 2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en>.
5. World Health Organization. Eliminating measles and rubella, 2012. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/156776/e96153-Eng-final-version.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/156776/e96153-Eng-final-version.pdf).
6. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, November 2013 – conclusions and recommendations. Weekly epidemiological record. 2014;89(1):11-20.

7. World Health Organization, Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella, Framework for the verification process in the WHO European Region. 2012. p. 20.
8. World Health Organization, Regional Office for Europe. Guidelines for measles and rubella outbreak investigation and response in the WHO European Region. 2013. p. 33.
9. Muscat M. Situation of Measles and Rubella in the WHO European region. WHO European Regional Meeting of National Immunization Programme Managers, Antalya, Turkey, 18-20 March 2014.
10. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování – minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén; 2005.
11. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record. 2009;84(35):349-60.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report, Measles and rubella monitoring, February 2014. Stockholm: ECDC; 2014.
13. Danielsson N. ECDC measles action plan. WHO European Regional Meeting of National Immunization Programme Managers Meeting, Antalya Turkey, 18-20 March 2014.
14. Lexová P. Spalničky – význam onemocnění a jeho výskyt v Evropě. Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2011;20(3):103-6.
15. Krajská hygienická stanice Ústeckého kraje. Výskyt spalniček v Ústí nad Labem, 13. 3. 2014. Available from: <http://www.khsusti.cz>.
16. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučení České vakcinologické společnosti pro očkování kontaktů se spalničkami, 13. 3. 2014. Available from: <http://www.vakcinace.eu>.
17. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD004407.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Use of Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2010;59 (RR-3):11-3.
19. Wiese-Posselt M, Tertilt C, Zepp F. Vaccination recommendations for Germany. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(45):771-80.

*Práce byla podpořena Dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011.*

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

# Očkování proti pneumokokovým onemocněním v dospělosti

## Pneumococcal vaccination in adults

prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana, Ph.D., doc. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.,  
RNDr. Irena Hanovcová, CSc., prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

### Souhrn:

Pneumokoková onemocnění patří mezi jedny z nejčastějších příčin úmrtí na nemoci, kterým lze předcházet vakcinací. Za posledních 5 let je věkově specifická nemocnost i letalita u nás nejvyšší právě u dospělých ve věku 65 let a starších. Nejohroženější skupinou jsou tak senioři a riziková pacienta bez ohledu na věk. V současnosti máme k dispozici dva typy vakcín pro očkování v dospělosti: polysacharidovou a konjugovanou. Obě vakcíny jsou určeny k prevenci invazivních pneumokokových onemocnění (meningitida, sepse, pneumonie s bakteriemií), polysacharidová vakcína zejména k prevenci pneumonií. Imunogenita obou vakcín a účinnost v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění byla opakovaně potvrzena. Důležitou součástí indikačního spektra pneumokokových vakcín jsou také neinvazivní onemocnění, zejména komunitní pneumonie. Evidence účinnosti polysacharidových vakcín v prevenci pneumonií není příliš vysoká a data o účinnosti konjugovaných vakcín v dospělosti nebyla dosud k dispozici. Proto jsou cenné dlouho očekávané výsledky rozsáhlé studie účinnosti konjugované 13valentní vakcíny v prevenci komunitních pneumonií u dospělých. Studie prokázala 46% účinnost vakcíny v prevenci pneumonií a 75% účinnost v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění u osob ve věku 65 let a starších. Přes existenci národního doporučení pro očkování dospělých osob a rizikových pacientů je proočkovatost velmi nízká. Svůj podíl na tom má mimo jiné také možnost úhrady vakcíny pouze pro limitované skupiny osob a absence úhrady pro rizikové pacienty. Pro rizikové pacienty má benefit aplikace jak konjugované, tak polysacharidové vakcíny.

**Klíčová slova:** pneumokok, dospělý, pneumonie, konjugovaná vakcína, polysacharidová vakcína

### Summary:

Pneumococcal diseases are one of the most common causes of death from among vaccine preventable diseases. During the last 5 years, age-specific morbidity and lethality are the highest in adults of 65 years of age and older in our country. The most threatened groups are the elderly and risk patients regardless of their age. There are two types of vaccines for adult vaccination at present time, polysaccharide and conjugate vaccines. Both vaccines are indicated for invasive pneumococcal disease prevention (meningitis, sepsis, bacteriemic pneumonia), polysaccharide vaccine is indicated mainly for pneumonia prevention. The immunogenicity and efficacy of both vaccines were repeatedly confirmed. Non-invasive pneumococcal disease and community acquired pneumonia are an important component of vaccine indication. Evidence of polysaccharide vaccine efficacy for pneumonia prevention is limited and data regarding the efficacy of the conjugate vaccine in adults was not available until now. That is why the long expected results from large clinical adult study with 13-valent conjugate vaccine for community acquired pneumonia prevention are so valuable. The study demonstrated its 46% efficacy for preventing of pneumonia and 75% efficacy for preventing invasive pneumococcal diseases in adults over 65 years of age. The vaccination coverage in adults is low despite the availability of national recommendations for adult vaccination. One of the reasons could be low reimbursement, available only for limited groups of patients, and absence of full reimbursement for high risk patients. The conjugate and also polysaccharide vaccine administration are beneficial for all risk patients.

**Keywords:** pneumococcus, adult, pneumonia, conjugate vaccine, polysaccharide vaccine

*Vakcinologie 2014;8(3):118–124*

### Epidemiologie

Navzdory pokrokům v prevenci a léčbě zůstávají pneumokoková onemocnění významnou příčinou morbidit a mortality, nejenom světové, ale také české populace.

Pneumokoková onemocnění představují významné břemeno pro celou populaci. Nejvyšší výskyt je zaznamenáván u dětí do 5 let věku a u osob starších 65 let věku. Významné riziko představují zejména

invazivní pneumokoková onemocnění (meningitida, sepse, pneumonie s bakteriemií) a pneumokokové pneumonie. Původcem je *Streptococcus pneumoniae*. Jedná se o grampozitivní bakterii, která se vyskytuje

v párech jako diplokok nebo v krátkých řetězcích. Pneumokoky jsou fakultativně anaerobní a většina je kryta povrchovým polysacharidem. Právě ten umožňuje jejich typizaci. Dnes je popsáno na 40 skupin a identifikováno minimálně 94 různých sérotypů pneumokoků (1). Incidence invazivních pneumokokových onemocnění je v evropských zemích různá. V České republice (ČR) existují na základě aktivní surveillance data o nemocnosti, smrtnosti a sérotypové distribuci. Přesto může být incidence invazivních pneumonií a sepsí podhlášena. Pneumokoková onemocnění patří do skupiny nemocí, u kterých máme k dispozici nejúčinnější formu prevence v podobě registrovaných vakcín, účinných proti nejagresivnějším sérotypům pneumokoků. Navzdory očkování patří tato onemocnění mezi jedny z nejčastějších příčin úmrtí na nemoci, kterým lze předcházet vakcinací. Nejvyšší riziko je u malých dětí a starších dospělých. Více než 30 let po zavedení polysacharidové a více než 10 let po zavedení konjugované pneumokokové vakcíny tak přesto zůstává *Streptococcus pneumoniae* významným původcem onemocnění. Patogenita jednotlivých sérotypů (ST) je různá a jejich zastoupení v populaci se regionálně liší. Nehomogenní výskyt pneumokokových sérotypů ovlivňují časové faktory (fluktuační prevalence v čase), vakcinační programy, používání antibiotik a změny v antibiotické léčbě, socioekonomické podmínky, úspěšnost záchytu daná frekvencí a postupy prováděných hemokultur a kultivací. Na měnící se prevalenci jednotlivých sérotypů má vliv také postupné stárnutí populace, kdy přibývá pacientů s chronickým onemocněním a imunokompromitovaných osob v populaci (2–7). Sledování a hodnocení podílu jednotlivých sérotypů na pneumokokových onemocněních, invazivních i neinvazivních forem u dětí je poměrně časté a je k dispozici řada výsledků. Na rozdíl od sledování asociace jednotlivých sérotypů s klinickými projevy pneumokokových onemocnění u dospělých, kde je již podstatně méně výsledků. Z přehledu 28 prací relevantních publikací dostupných na PubMed dospěli autoři analýzy k závěru, že závažná pneumokoková onemocnění u dospělých jsou celosvětově nejčastěji vyvolána sérotypy 1, 3, 6B, 19F, 19A a 23F. Výskyt jednotlivých sérotypů je geograficky odlišný, přesto téměř na všech kontinentech (Jižní a Severní Amerika, Evropa, Asie) mezi nejčastěji zastoupené

patří sérotypy 14, 1, 6 a 19. Všechny tyto sérotypy jsou obsaženy v dostupných konjugovaných a polysacharidových vakcínách určených pro dospělé.

Pneumokoková onemocnění se významně podílejí na morbiditě a mortalitě dospělé populace starší 50 let věku, zejména pak u osob starších 65 let a rizikových pacientů. Každoroční incidence invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) u osob starších 65 let se v rozvojových zemích pohybuje mezi 24 až 85 případy na 100 tisíc obyvatel.

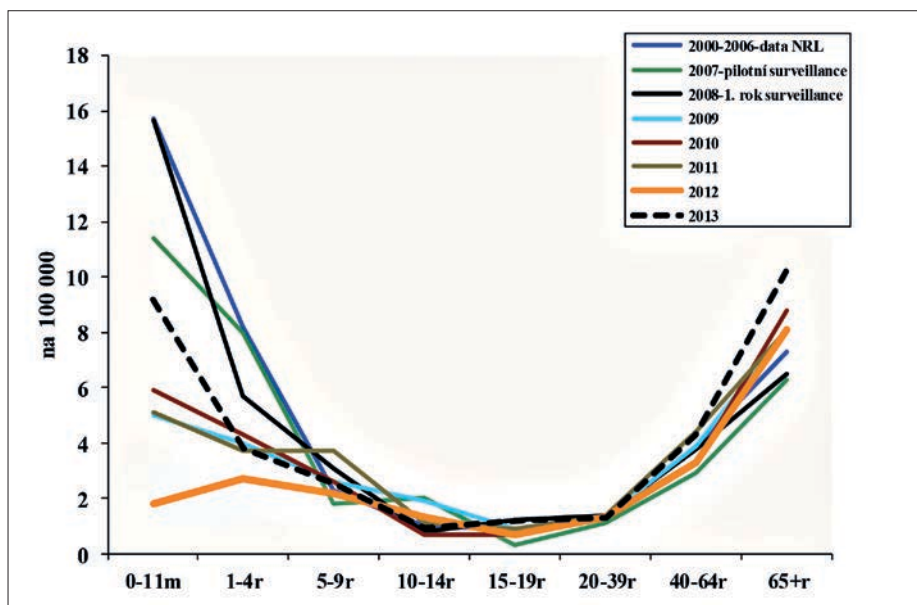
Nemocnost na invazivní pneumokoková onemocnění v České republice byla v minulosti nejvyšší ve skupině dětí do 5 let věku a u osob ve věku 65 let a starších (graf 1) (8). Po zahájení pravidelného očkování kojenců proti pneumokokům v roce 2010 došlo k významnému poklesu nemocnosti ve věkové kategorii dětí do 5 let. Za poslední 4 roky je tak nejvyšší věkově specifická nemocnost u pacientů nejstarší věkové skupiny – 65 let a starších (8,1/100 tisíc v roce 2012). Nemocnost této věkové kategorie je více než 4x vyšší než u dětí do 5 let věku (1,8/100 tisíc v roce 2012). V roce 2013 došlo vlivem klesající proočkovatelnosti dětí k vzestupu incidence IPO zejména u dětí do 1 roku věku (z 1,8/100 tisíc v roce 2012 na 9,2/100 tisíc v roce 2013), ale také u osob starších 65 let věku (na 10,2/100 tisíc). Celková nemocnost na invazivní pneumokoková onemocnění se v letech 2000–2013 pohybovala mezi 2,3–4,3/100 tisíc obyvatel (4,0/100 tisíc v roce 2013). Celková smrtnost IPO se pohybuje mezi 14–18 %,

věkově specifická smrtnost je stále nejvyšší u pacientů ve věku 65 let a starších. V roce 2012 byl zaznamenán nárůst na 27,3 % z 21,2 % v roce 2011, v roce 2013 byla smrtnost v této věkové kategorii 22,2 % (8). V souvislosti s očkováním není v ČR dosud potvrzen sérotypový replacement (zvýšený výskyt jiných sérotypů než těch, proti kterým se očkuje), ale také u nás zatím nedochází vlivem očkování dětí k efektu tzv. nepřímé protekce, tedy poklesu nemocnosti v neočkované populaci.

### Význam očkování proti pneumokokům v dospělosti – rizikové skupiny

Pneumokoková onemocnění jsou nejvýznamnější příčinou morbidity a mortality v nejnižších a nejvyšších věkových kategoriích. Riziko invazivních pneumokokových onemocnění vzrůstá po 50. roce života. Jedním z důvodů může být pokles výkonnosti imunitního systému v pozdním dospělém a seniorském věku. Výskyt a možné komplikace pneumokokových onemocnění v dospělosti jsou ovlivněny řadou rizikových faktorů, které současně vymezují skupiny nejohroženějších osob s doporučením k očkování. Očkování proti pneumokokovým onemocněním je doporučeno zejména dospělým osobám s následujícími rizikovými faktory:

1. Faktor věku. Osoby ve věku 65 a více let jsou ve zvýšeném riziku onemocnění a komplikací i přes svůj dobrý zdravotní stav. Toto riziko začíná narůstat již od 50 let věku.



Graf 1 IPO – Věkově specifická nemocnost, ČR, 2000–2013 (8)



2. Zdravotní faktor. Vrozená nebo získaná imunodeficiencie – hypogamaglobulinemie, funkční nebo anatomická asplenie, dysfunkce sleziny, onemocnění krve tvorných orgánů, HIV infekce, nádorová onemocnění před chemo- nebo radio-terapií, plánovaná transplantace buněk nebo orgánů, imunosupresivní terapie, leukemie, lymfomy, Hodgkinova nemoc, generalizované malignity, myelom. Rizikovými faktory jsou také chronická onemocnění srdce (mimo hypertenze), cév, plic (včetně bronchiálního astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci, emfyzému), alkoholismus, jaterní cirhóza, chronická hepatopatie, diabetes mellitus nebo jiná metabolická onemocnění, neurologické poruchy. Mezi rizikové dále patří pacienti s kochleárními implantáty, s chronickým renálním selháváním, nefrotickým syndromem.
3. Ostatní faktory. Kuřáctví. Se stoupajícím množstvím vykouřených cigaret úměrně stoupá riziko vzniku onemocnění. Kuřáci mají až 4x vyšší riziko vzniku IPO než stejně staří nekuřáci.

Vzhledem k narůstajícímu počtu starších a chronicky nemocných osob v populaci stoupá význam očkování proti pneumokokům právě v dospělosti. Současný výskyt vybraných výše uvedených chronických onemocnění zvyšuje riziko onemocnění IPO až 10x. Pacienti s chronickým srdečním onemocněním jsou v 10x vyšším riziku a pacienti s chronickým plicním onemocněním v 7x vyšším riziku IPO než stejně staré dospělé osoby, podobně pacienti s diabetes mellitus mají 6x vyšší riziko (9–10) a pacienti s bronchiálním astmatem mají 1,3x vyšší riziko (11). Imunogenita vakcín se může lišit u osob s různou formou imunodeficitu, přesto byl u řady těchto pacientů, především hematologických, prokázán benefit z očkování.

### Účinnost pneumokokových vakcín v prevenci pneumonií

Podmínkou účinnosti pneumokokových vakcín je jejich dostatečná imunogenita a míra postvakcinační protekce. Sledovaným faktorem v klinických studiích není pouhá kvantitativní odpověď na očkování v podobě vysokých hladin sérových protilátek, ale také kvalitativní odpověď v podobě dostatečné funkčnosti těchto protilátek, která se hodnotí měřením opsonofagocytární aktivity protilátek. Tato metoda se vzhledem k vysoké ceně v běžné praxi nepoužívá.

Evidence účinnosti pneumokokových polysacharidových vakcín v prevenci komunitních pneumonií není příliš vysoká (12). Očekává se, že účinnost konjugovaných vakcín bude pravděpodobně vyšší, nicméně dosud nebyla lékovým regulačním úřadům předložena data o účinnosti konjugovaných pneumokokových vakcín v prevenci slizničních, neinvazivních pneumokokových onemocnění, jako jsou pneumonie nebo sinusitidy či akutní otitidy. Konjugované pneumokokové vakcíny jsou prokazatelně účinné v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění a pneumonií u dětí, ale účinnost v prevenci pneumonií nebo IPO u dospělých starších 65 let nebyla dosud v žádné klinické studii hodnocena (13).

Konjugované pneumokokové vakcíny proto dosud nemají schválenou indikaci prevence pneumonií u dospělých osob. Přitom právě incidence komunitních pneumonií patří mezi seniory k nejvyšším. V letošním roce byly zveřejněny dlouho očekávané výsledky klinické studie hodnotící účinnost trináctivalentní konjugované pneumokokové vakcíny (PCV13) u starších osob v prevenci první epizody komunitní pneumonie vyvolané vakcínálními sérotypy pneumokoka. Studie CAPITA (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) probíhala od září 2008 do srpna 2013. Její výsledky byly poprvé celosvětově zveřejněny na mezinárodní konferenci o pneumokokích v březnu 2014 v indickém Hyderabadu (14). Do studie bylo celkem zařazeno více než 84 tisíc dospělých osob ve věku od 65 let, průměrný věk byl 72,8 let (směrodatná odchylka 5,7). Účinnost konjugované vakcíny byla sledována u osob běžné populace této věkové skupiny, tedy osob zdravých, ale také s chronickým onemocněním srdce, plic, jater, pacientů s diabetem mellitem nebo s bronchiálním astmatem apod. Jednalo se o randomizovanou, placebem kontrolovanou klinickou studii, která byla jednou z největších prospektivních účinnostních studií doposud provedených u dospělých. Výhodou realizace studie v Holandsku bylo, že probíhala mezi seniory, kteří nebyli v minulosti proti pneumokokům nikdy očkováni. V důsledku absence národního doporučení k očkování starých osob proti pneumokokům byla proočkování u starších osob v Holandsku v době zahájení studie minimální. Do sledování tak nebyly zařazeny osoby, které byly někdy v minulosti proti pneumokokům očkovány. Komunitní

pneumonie byly potvrzeny rentgenovým vyšetřením plic, vyšetřením antigenu v moči a/nebo kultivací a pozitivitou klinických kritérií. V porovnání s kontrolní placebovou skupinou byla prokázána 45,56% účinnost PCV13 vakcíny (95% interval spolehlivosti 21,82–62,49) proti potvrzené komunitní pneumonii vyvolané vakcínálními sérotypy pneumokoka. Při sledování potvrzené komunitní pneumonie bez bakteriémie vyvolané vakcínálními sérotypy byla prokázána 45% redukce pneumonií u očkovaných seniorů v porovnání s neočkovanými (95% interval spolehlivosti 14,21–65,31). Součástí sledování bylo také vyhodnocení účinnosti konjugované vakcíny u seniorů proti invazivním pneumokokovým onemocněním s prokázanou vysokou 75% účinností (95% interval spolehlivosti 41,43–90,78). Tato vysoká účinnost v prevenci IPO potvrzuje vysokou imunogenicitu vakcíny také u osob starších 65 let věku. Nejčastěji zastoupeným sérotypem podílejícím se na výskytu komunitních pneumonií u starších osob byl ST 3, 7F a 19A. Účinnost konjugované vakcíny v prevenci pneumonií byla stabilní po celou dobu sledování. Průměrná délka sledování byla necelé 4 roky. Nejčastější hlášenou lokální reakcí byla u očkované, respektive kontrolní skupiny bolest v místě vpichu (36,1 %, resp. 6,3 %), následovaná omezením hybnosti paže (14,1, resp. 3,2 %), otokem (6,8, resp. 1,2 %) a zarudnutím (4,9, resp. 1,2 %). Byla také prokázána bezpečnost pneumokokové vakcíny u starších osob. Výskyt celkových reakcí po očkování byl srovnatelný u očkované a kontrolní skupiny, v 39,5 % versus 34,7 %. Statisticky významný rozdíl byl pouze ve vyšším výskytu vyrážky a myalgií v porovnání s kontrolní skupinou. Vyrážka se u očkované skupiny vyskytovala pouze u 3,3 % a myalgie u 18,4 % očkovaných. Horečka po očkování byla hlášena u méně než 3 % očkovaných a nejčastější celkovou reakcí byla únava (18,8 %). Výskyt závažných nežádoucích reakcí do 28 dnů po očkování byl minimální a zcela srovnatelný s kontrolní placebovou skupinou (0,8 % versus 0,7 %).

Ke confirmaci pneumokokové komunitní pneumonie byla v této studii použita sérotypově specifická metoda detekce kapsulárních polysacharidových antigenů v moči. Zajímavostí je, že tato metoda byla vyvinuta firmou Pfizer speciálně pro účely dané studie a jedná se o in-house metodu. Na druhou stranu tato metoda je schopna detekovat pouze 13 sérotypů pneumokoka



(obsažených ve vakcíně). Výrobce uvádí vysokou senzitivitu (97 %) i specificitu (100 %) metody u dospělých s pneumonií (15). Také bezpečnostní profil vakcíny u starších osob je přijatelný. Výskyt jakékoli lokální reakce byl u 38,4 % očkovaných osob ve srovnání s 8,4% výskytem u kontrolní skupiny.

### Pneumokokové vakcíny pro dospělé

V současné době jsou registrované a dostupné dva typy vakcín k prevenci pneumokokových onemocnění v dospělosti, konjugovaná a polysacharidová vakcína. Konjugovaná vakcína obsahuje antigeny 13 sérotypů, polysacharidová 23 sérotypů. Přestože vývoj pneumokokových vakcín byl zahájen již roku 1911, urychlení dosáhl teprve po druhé světové válce a v 70. letech minulého století. K většímu rozšíření a používání přesto došlo až po registraci polysacharidové 23valentní vakcíny Pneumo23 (PPV23) v roce 1983. Pneumo23 obsahuje polysacharidy pneumokoků 23 nejběžnějších sérotypů vyvolávajících pneumonie. Ve vakcíně je obsažen ST 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F a 33F, 25 µg od každého ST. Dalšími pomocnými látkami jsou fenol, chlorid sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného a aqua pro injectione. Vakcína je od počátku registrovaná nejenom pro dospělé, ale také pro děti od 2 let věku. Je určena zejména k prevenci pneumokokových pneumonií vyvolaných vakcinálními sérotypy. Další nová možnost se objevila až v roce 2011, kdy byla také pro dospělé osoby poprvé zaregistrována konjugovaná pneumokoková vakcína, která byla do té doby používána jenom v dětské populaci. Pneumokoková konjugovaná vakcína Prevenar 13 (PCV13) obsahuje 13 ST pneumokoka, jedná se o ST 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F a 23F. Všechny sérotypy jsou obsaženy ve stejném množství 2,2 µg polysacharidu až na ST 6B, kterého je dvojnásobné množství (4,4 µg). Množství antigenů je více než 10x nižší než u polysacharidové vakcíny, přesto díky konjugaci a adjuvans prokazuje vakcína dostatečný imunogenní efekt také u dospělých. Všechny sérotypy jsou konjugovány s nosným proteinem (detoxifikovaný difterický toxin CRM197) a adsorbovány na fosforečnan hliníkový (0,125 mg hliníku). Právě na základě výsledků srovnatelné a vyšší imunogenicity

PCV13 v porovnání s PPV23 byla tato vakcína schválena pro dospělé. Nejprve k použití od 50 let věku a výše, v roce 2013 Evropská léková agentura schválila novou věkovou indikaci pro PCV13 pro osoby ve věku 18–49 let. Tímto schválením došlo k doplnění chybějící věkové kategorie a v současnosti je tak konjugovaná vakcína schválena pro všechny dospělé osoby. Na rozdíl od dětí, kde je vakcína schválena a indikována prakticky pro všechny nozologické jednotky pneumokokových onemocnění (invazivní onemocnění, pneumonie a akutní otitida), pro dospělé je zatím schváleno užití v prevenci pouze invazivních pneumokokových onemocnění. Došlo také ke změně v podmínkách skladování vakcíny. Na základě údajů o termostabilitě je nyní potvrzeno, že vakcína je stabilní po dobu 4 dnů při teplotě do 25 °C. Tento údaj by měl pomoci při řešení dočasných teplotních odchylek při skladování (výpadek elektrického proudu, porucha lednice atd.). Primárně by měla být vakcína však stále skladována při teplotě 2–8 °C.

Aplikace gravidním ženám v dospělosti se prakticky nepředpokládá. Proto také nebyla hodnocena bezpečnost PPV23 během očkování v graviditě a chybí potřebná bezpečnostní data. Spolehlivé údaje o teratogenitě nejsou k dispozici ani u zvířat. Z klinických studií a praxe neexistují dostatečné údaje ke zhodnocení možného malformačního nebo toxického účinku této vakcíny na plod v průběhu prvního trimestru těhotenství. Dosud ale nebyla hlášena žádná poškození nebo negativní efekt na plod u žen, které byly očkované náhodně v průběhu těhotenství, kdy se o graviditě nevědělo. Přesto se použití vakcíny v prvních třech měsících těhotenství nedoporučuje. Může být o něm uvažováno až v posledních třech měsících, pokud je to nutné. Omezené údaje z malé skupiny očkovaných žen ukázaly nepatrně zvýšenou ochranu v prvních šesti měsících života novorozenců, jejichž matky byly očkované. Kojení nevylučuje možnost očkování. Podobně neexistují údaje o použití pneumokokové konjugované vakcíny u těhotných žen. Studie na zvířatech nesvědčí pro přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na reprodukční toxicitu u této vakcíny. Není známo, zda je vakcína vylučována do mateřského mléka. Při aplikaci je nutné vždy zvážit poměr rizika pneumokokového onemocnění u těhotné ženy a rizika nežádoucích účinků vakcinace. Gravidita je tak relativní kontraindikací, nicméně

kojení není kontraindikací očkování proti pneumokokům.

### Vakcinační schémata

Jak polysacharidová, tak konjugovaná vakcína se v dospělosti aplikuje v jednodávkovém schématu. Jedna samostatná dávka se aplikuje intramuskulárně. Preferovaným místem pro aplikaci je deltový sval. V případě polysacharidové vakcíny je u pacientů s poruchou srážlivosti nebo trombocytopenií doporučena subkutánní aplikace. Konjugovaná vakcína tuto možnost subkutánní aplikace uvedenu nemá, proto se aplikuje vždy intramuskulárně. Obě vakcíny je možné simultánně aplikovat s inaktivovanou vakcínou proti chřipce, vždy však do jiného aplikačního místa. Ve studiích bylo prokázáno, že v případě této simultánní aplikace je imunitní odpověď na tři antigeny ve vakcíně proti chřipce srovnatelná při samostatné i simultánní aplikaci. Odpověď na pneumokokové antigeny PCV13 byla však nižší po simultánní aplikaci ve srovnání se samostatnou vakcinací. Klinický význam tohoto jevu v prevenci pneumokokových onemocnění však žádný prokázán nebyl. U pacientů, u kterých je doporučováno očkování oběma vakcínami proti pneumokokům, jak konjugovanou, tak polysacharidovou, je doporučeno zahájit očkování konjugovanou vakcínou. V klinických studiích byla imunitní odpověď pro všechny vakcinální sérotypy v PCV13 nižší v případě, že byla tato vakcína podána až jako druhá v pořadí, 1 rok po vakcinaci PPV23, ve srovnání s aplikací v pořadí PCV13 jako první a PPV23 jako druhá vakcína. Těchto výsledků bylo dosaženo také u osob ve věku 70 a více let. Studie prokázala signifikantně vyšší imunitní odpověď na přeočkování konjugovanou vakcínou než polysacharidovou vakcínou v případě dospělých ve věku 70 a více let, kteří byli před méně než 5 lety očkovaní polysacharidovou PPV23 vakcínou (16). Bylo prokázáno, že také imunokompromitované osoby nebo osoby v imunosupresi v minulosti očkované polysacharidovou vakcínou (před < 5 lety) dosáhly lepší sérologické odpovědi na přeočkování konjugovanou vakcínou než polysacharidovou vakcínou (17). Minimální rozestup mezi vakcinací PCV13 a PPV23 je 6–8 týdnů. Současné podání PCV13 a PPV23 v simultánní aplikaci nebylo v klinických studiích hodnoceno a nejsou pro to žádná data. Rutinní přeočkování se

## Indikace k aplikaci PPV23 nebo PCV13 u osob bez zřejmého rizika podle věku

18–50 let	50–60 let	60–65 let	>65 let
--	PPV23	PPV23 nebo PCV13	PCV13 + PPV23

PCV13 = konjugovaná 13valentní pneumokoková vakcína  
PPV23 = polysacharidová 23valentní pneumokoková vakcína

Tab. 1 Doporučené postupy očkování dospělých podle věku

## Chronická onemocnění, která jsou indikací k aplikaci PPV23 nebo PCV13

Skupina (riziková)	Chronické onemocnění nebo indikace	Preferovaná vakcína	
		≤60 let	>60 let
Imunokompetentní osoby	Chronická srdeční onemocnění (včetně městnavého selhávání a kardiomyopatie)	PPV23	PCV13
	Chronické plicní onemocnění (včetně emfyzému a astmatu)	PPV23	PCV13
	Diabetes mellitus	PPV23	PCV13
	Únik mozkomíšního moku	PPV23	PCV13 + PPV23
	Kochleární implantát	PPV23	PCV13 + PPV23
	Chronická onemocnění jater	PPV23	PCV13
Osoby s funkční nebo anatomickou asplenií	Srpkovitá anemie nebo jiné hemoglobinopatie	PCV13 + PPV23	
	Vrozená či získaná asplenie, hyposplenie nebo splenektomie	PCV13 + PPV23	
Imunokompromitované osoby	Vrozený nebo získaný imunodeficit	PCV13 + PPV23	
	HIV infekce	PCV13 + PPV23	
	Chronické selhání ledvin	PCV13 + PPV23	
	Nefrotický syndrom	PCV13 + PPV23	
	Leukemie	PCV13 + PPV23	
	Lymfomy (Hodgkinova nemoc)	PCV13 + PPV23	
	Generalizované nádorové onemocnění (individuálně podle diagnózy a doporučení ošetřujícího onkologa)	PCV13 + PPV23	
	Imunosupresivní léčba, včetně dlouhodobé aplikace kortikosteroidu (minimální ekvivalent 0,5 mg Prednisonu na kg a den)	PCV13 + PPV23	
	Orgánové transplantace	PCV13 + PPV23	
	Transplantace kmenových buněk	PCV13 + PCV13+ PPV23	
Mnohočetný myelom	PCV13 + PPV23		

PCV13 = konjugovaná 13valentní pneumokoková vakcína  
PPV23 = polysacharidová 23valentní pneumokoková vakcína

Tab. 2 Doporučené postupy u jednotlivých rizikových kategorií

nedoporučuje. Druhá dávka vakcíny PPV23 se doporučuje pouze u osob s asplenií a osobám imunosuprimovaným, jednorázovou aplikací po 5 letech od první dávky.

Osoby, které byly očkovány z jakéhokoli důvodu před 65. rokem života jednou dávkou, by měly být očkovány v 65 letech nebo později další dávkou vakcíny v případě, že

od poslední dávky uplynulo minimálně 5 let.

Očkování dospělých osob proti pneumokokům je upraveno národním doporučením,

kteří uvádí možnou volbu vakcíny pro osoby bez zjevného rizika podle věku (tab. 1) a doporučené postupy pro jednotlivé rizikové kategorie dospělých (tab. 2). Pro osoby starší 65 let věku se doporučuje konjugovaná vakcína spolu s polysacharidovou vakcínou. Obě tyto vakcíny se také doporučují pro imunokompromitované osoby bez ohledu na věk.

### Úhrada pneumokokových vakcín v dospělosti

Očkování proti pneumokokovým onemocněním je zařazeno do očkovacího kalendáře v dospělosti pro osoby ve věku 65 let a starší. Očkování mladších dospělých je doporučeno v případě výskytu rizikových faktorů (18). Na rozdíl od očkování podle dětského očkovacího kalendáře není očkování v dospělosti až na výjimky hrazeno ze zdravotního pojištění. Očkování proti pneumokokům v dospělosti může být uhrazeno pro vybrané skupiny osob v souladu s vyhláškou o očkování 537/2006 Sb. Očkování je ve smyslu této vyhlášky plně hrazeno v rámci pravidelného očkování pouze pro:

- osoby umístěné v léčebnách pro dlouhodobě nemocné a v domovech pro seniory,
- osoby umístěné v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem, ale pouze tehdy, pokud tyto osoby trpí chronickým nespecifickým onemocněním dýchacích cest, chronickým onemocněním srdce, cév nebo ledvin nebo diabetem léčeným inzulinem.

Vzhledem k tomu, že se jedná o pravidelné očkování ve smyslu vyhlášky, je toto očkování ve skutečnosti pro tyto osoby povinné. Bohužel v době, kdy se tvořila vyhláška, byla k dispozici pouze polysacharidová vakcína pro dospělé, a proto je zde uvedeno, že očkování se provede polysacharidovou vakcínou. V případě, že se pro tyto skupiny osob použije konjugovaná vakcína, nemusí být zdravotní pojišťovnou uhrazena. Přitom v případech, kdy je očkování proti pneumokokům doporučeno, je vhodné zahájit očkování nejprve konjugovanou vakcínou a teprve poté očkovat polysacharidovou vakcínou. Nicméně očkování proti pneumokokům by u těchto rizikových skupin osob mělo být povinně prováděno. Povinnost přeočkování je ve vyhlášce stanovena jako postup v souladu s platným SPC. U polysacharidové vakcíny je to každých 3–5 let, u konjugované vakcíny potřeba

revakcinace dosud nebyla stanovena (SPC obou vakcín). Na základě dostupných údajů se přesto ani u polysacharidové vakcíny nedoporučuje více než jedno přeočkování vzhledem k možné hyporesponzivitě na další přeočkovací dávky.

### Závěr

Pneumokoky patří mezi nejčastější původce invazivních bakteriálních onemocnění a pneumonií v dospělosti. Na rozdíl od jiných věkových skupin je právě v dospělosti podíl pneumonie s bakteriemií na celkové nemocnosti největší a tvoří až 50 % všech invazivních pneumokokových onemocnění. Nejenom pneumokokové pneumonie s bakteriemií, ale také bez bakteriemií pak bývají častou komplikací léčby základního onemocnění při hospitalizaci v seniorském věku. Možnost prevence v podobě očkování je v dospělém věku stále nedoceněna a proočkování je nesrovnatelně nižší, než je tomu u kojenců. Očkování kojenců proti pneumokokovým onemocněním je u nás dostupné od roku 2006, zpočátku pouze na privátním trhu, od roku 2010 v podobě pravidelného očkování jako součást národního imunizačního programu. I přes pokles proočkování v roce 2012 se u kojenců v letech 2010–2012 proočkování pohybovala mezi 79–67 procenty. Přesné údaje o proočkování dospělé populace nejsou k dispozici. Účinnost kojenecké vakcinace se projevila poklesem výskytu IPO u dětí do 5 let věku. Žádný takový pokles nemocnosti u dospělé populace nebyl zaznamenán. Přitom polysacharidová vakcína pro dospělé je k dispozici již od roku 1983 a od roku 2013 také konjugovaná vakcína pro všechny dospělé věkové kategorie.

Očkování proti pneumokokům u seniorů ve věku 65 let a více, včetně očkování imunokompromitovaných dospělých osob mladšího věku, je součástí imunizačních programů řady zemí v Evropě i na celém světě. Bohužel velice podceňovanou skupinou jsou právě riziková pacienta mladšího věku a očkování bývá doporučováno většinou ve vazbě pouze na seniorský věk. Příkladem početně velkých skupin rizikových pacientů, kde je očkování doporučeno s jasným benefitem, jsou diabetici, astmatici a splenektomovaní (19).

Pneumokokové konjugované vakcíny indukují u dospělých osob, které nebyly v minulosti očkovány proti pneumokokům, lepší funkční protilátkovou odpověď než

polysacharidové vakcíny (20). Lze se domnívat, že aplikace konjugovaných vakcín v dospělosti je imunologicky výhodnější než aplikace polysacharidových vakcín v prevenci pneumokokových infekcí vyvolaných vakcínálními sérotypy. První studie také prokázaly ekonomický benefit přidání konjugované vakcíny k polysacharidové vakcíně do schématu a doporučení očkování rizikových, zejména imunokompromitovaných dospělých osob (21).

Mezi priority očkování proti pneumokokům v dospělosti by tak mělo patřit větší zavedení národního doporučení do praxe, očkování osob od 65 let věku a hrazení očkování imunokompromitovaných osob bez ohledu na věk.

*Práce byla podpořena dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011.*

### Literatura

1. World Health Organization. Acute respiratory infections (update September 2009). Available from: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/index3.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html).
2. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis.* 2002;35(5):547-55.
3. Feikin DR, Klugman KP, Facklam RR, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG. Increased prevalence of pediatric pneumococcal serotypes in elderly adults. *Clin Infect Dis.* 2005;41(4):481-7.
4. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(11):1013-9.
5. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998–2007: update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. *Clin Infect Dis.* 2009;49(2):205-12.
6. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1569-76.
7. Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 2009;49(2):e23-9.
8. Kozáková J, Šebestová H, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2013. *Zprávy ČEM.* 2014;23(3):89-97.
9. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005;192(3):377-86.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization



Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(34):1102-6.

11. Watt JP, O'Brien KL, Benin AL, McCoy SI, Donaldson CM, Reid R, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease among Navajo adults. *American Journal of Epidemiology.* 2007;166:1080-7.

12. Moberley S, Holden J, et al. *Chochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1.*, Huss A, Scott P, et al. *CMAJ* 2009;180:48-58.

13. Grijalva CG, Pelton SL. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(1):98-104.

14. Bonten M, et al. Community-acquired pneumonia immunization trial in adults-CAPITA. ISPPD-9, 9.-13.3. 2014, Hyderabad, Indie.

15. Pride MW, et al. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(8):1131-41, Huijts, et al. *Eur Resp Journal.* 2013;42(5):1283-90.

16. Jaskson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine

in adults 70 years of age older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine.* 2013;31:3585-93.

17. Lu C-L, Chang S-Y, Chuang Y-C, Liu W-C, Su C-T, Su Y-C, et al. Revaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine elicits better response than 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected adult patients who have undergone primary vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the era of combination antiretroviral therapy. *Vaccine.* 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.009>.

18. Chlíbek R, et al. *Očkování v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, Praha; 2013. ISBN 978-80-86998-64-0.*

19. Boikos C, Quach C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: A systematic review. *Vaccine.* 2013;31:4820-6.

20. Jackson LA, Gurtman A, Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine

compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine.* 2013;31:3577-84.

21. Cho B-O, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine.* 2013;31:6011-21.

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.  
katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
tel. 973 253 001  
fax: 973 253 100  
e-mail: [chlibek@pmfhk.cz](mailto:chlibek@pmfhk.cz)

**Pozvánka  
a symposium**

# Vakcinace realita vs. konspirace

## Diskuzní fórum nad současnou situací v oblasti očkování

22. 10. 2014 HOLIDAY INN Prague Congress Centre, Praha

### MÍSTO KONÁNÍ

HOLIDAY INN Prague Congress Centre  
5. května 65, Praha 4

### REGISTRACE ÚČASTNÍKŮ

16.30 - 17.00 hodin

### ODBOBNÝ PROGRAM

**Aktuální stav vakcinace v ČR – úvodní slovo**  
Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., PhD.,  
předseda České vakcinologické spol.

#### Postvakcinační imunita

MUDr. Jitka Skovránková,  
vedoucí očkovacího centra FN Motol

#### Benefity vs. rizika vakcinace

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., PhD.,  
předseda České vakcinologické spol.

#### Vývoj očkovacího kalendáře u dětí

MUDr. Hana Cabrnáková,  
místopředsedkyně České vakcinologické spol.

### ODBOBNÝ GARANT

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., PhD.,  
předseda České vakcinologické společnosti

### ODBOBNÝ PROGRAM

17.00 - 19.30 hodin

#### Hlášení podezření na nežádoucí

#### účinky vakcín pro SÚKL

MUDr. Petra Kaňanová,  
Státní ústav pro kontrolu léčiv

#### Jsou vakcíny (ne)bezpečné?

**Potřebujeme více studií?**

Mgr. Jakub Dvořáček,  
výkonný ředitel AIFP

#### Očkování a nový občanský zákoník

JUDr. Ondřej Dořtal, Ph.D., LL.M.,  
D&D Health s. r. o.

### INFORMACE POŘADATELE

Informace  
a přihlášky on-line na  
internetových stránkách  
[www.kongres-medical.cz](http://www.kongres-medical.cz)

adresa:  
Mladá fronta a. s.  
divize Medical Services  
Mezi Vodami 1952/9  
143 00 Praha 4-Medfan

telefon:  
+420 225 276 443

e-mail:  
[konferenceMS@mf.cz](mailto:konferenceMS@mf.cz)

Registrační poplatek:  
300 Kč

Věříme, že se setkáte  
v naší oblíbené konferenční  
sále v obřadní síni  
Čl. 16 a je otázkou  
vlastní vnitřní politice



**ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ  
SPOLEČNOST ČS VJS**

Akce je pořádána pod záštitou  
**Vakcinologické společnosti**

## Dvoudávkové očkovací schéma bivalentní HPV vakcíny

### The 2-dose schedule of bivalent HPV vaccine

as. MUDr. Borek Sehnal<sup>1</sup>, as. MUDr. Daniel Driák, Ph.D.<sup>1</sup>, as. MUDr. Helena Neumannová<sup>1</sup>,  
doc. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>2</sup>Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

#### Souhrn:

Cílem očkovacích programů v mnoha zemích je prevence karcinomu děložního hrdla použitím bivalentní nebo kvadrivalentní HPV vakcíny. Vakcíny, které byly navrženy pro prevenci karcinomu děložního hrdla u dospělých, je třeba očkovat před začátkem pohlavního života. Protože HPV vakcíny patří mezi nejdražší z plošně doporučených vakcín, limitované finanční zdroje omezují HPV vakcinaci v některých zemích světa.

Bivalentní vakcína Cervarix proti onkogenním typům HPV 16 a HPV 18 obsahuje 20 µg antigenů L1 obou typů a je formulována s adjuvantním systémem AS04, který se skládá z 50 µg monofosforyl lipidu A adsorbovaného na 500 µg aluminium hydroxidu. Vyšší imunogenita vakcíny u mladších adolescentů a potenciální snížení finančních nákladů byly podnětem k diskusi o účinnosti dvoudávkového očkovacího schématu. Studie HPV 048 a HPV 070 na základě immunobridgingu ukázaly, že indukované geometrické měrné titry protilátek jsou po očkování dívek ve věku 9–14 let dvěma dávkami bivalentní HPV vakcíny non-inferiorní s indukovanými geometrickými měrnými titry protilátek produkovaných u žen ve věku 15–25 let se třemi dávkami vakcíny. Non-inferiorita pro HPV 16, 18, 31 a 45 byla zjištěna v horizontu 48 měsíců u dívek starých 9–14 let s dvoudávkovým schématem měsíc 0–6 ve srovnání s 15–25 let starými ženami s třídávkovým schématem měsíc 0–1–6. Tyto výsledky ukazují, že dvoudávkové očkovací schéma bivalentní HPV vakcíny má u dívek věku 9–14 let dostatečnou imunogenitu.

**Klíčová slova:** lidský papilomavirus, karcinom děložního hrdla, dvoudávkové schéma HPV vakcinace, bivalentní HPV vakcína

#### Summary:

The prevention of cervical cancer using either the bivalent or the quadrivalent HPV vaccine is the goal of immunization programmes in many countries. The vaccines, which were designed to prevent cervical cancer outcomes in adults, need to be administered before the onset of sexual activity. Since the HPV vaccines are among the most expensive of all the widely recommended vaccines, limited financial resources restrain the HPV vaccination in some countries around world. The bivalent vaccine Cervarix, developed against the HPV types 16 and 18, contains 20 µg of antigen L1 of both these types and is formulated with the AS04 adjuvant system, which consists of 50 µg of monophosphoryl lipid A adsorbed into 500 µg of aluminium hydroxide. Higher immunogenicity of this vaccine in young adolescents, as well as potential cost savings, have prompted discussions about the efficacy of the 2-dose HPV vaccine schedule. The immunobridging studies HPV 048 and HPV 070 showed that two doses of the bivalent HPV vaccine in girls aged 9–14 years induced geometric mean antibody titres that were non-inferior to geometric mean antibody titres elicited in women 15–25 years old with three doses of the vaccine. Non-inferiority for HPV-16, -18, -31 a -45 was obtained for the 2-dose, month 0-6 schedule in girls 9–14 years old vs. the 3-dose, month 0-1-6 schedule in women 15–25 years old in the period of 48 months. These results indicate that the bivalent HPV vaccine applied in 2 doses has sufficient immunogenicity in girls 9–14 years old.

**Keywords:** human papillomavirus, cervical cancer, 2-dose schedule of HPV vaccination, bivalent HPV vaccine

*Vakcinologie 2014;8(3):125–131*

#### Úvod

Infekce lidským papilomavirem (HPV, human papillomavirus) se přenáší nejčastěji během pohlavního styku, postihne alespoň jednu za život 75–80 % sexuálně aktivních

lidí (1, 2) a je spojena s rizikem rozvoje několika maligních nádorů (3, 4, 5).

Lidské papilomaviry napadají epitel kůže (viry rodu alfa) nebo sliznice (viry rodu beta) orofaryngeální a anogenitální oblasti

přes malé defekty v epitelu (6, 7). Životní cyklus viru probíhá v epitelu infikovaného orgánu a není provázen viremií. Většina infekcí je přechodná a nezanechává žádné nebo jen nízké hladiny protilátek, které nechrání



proti opakované infekci (8, 9). Reinfekce dokonce i stejným genotypem HPV může probíhat za velmi podobných podmínek, jaké jsou u HPV „naivních“ jedinců (10), někteří infikovaní s perzistující séropozitivitou a vysokými titry protilátek po předchozí infekci mají ale snížené riziko reinfekce (11, 12).

Dosud bylo identifikováno více než 130 HPV genotypů, z toho více než 40 genotypů infikuje anogenitální oblast (5). Genotypy HPV se dělí na nízké rizikové (low-risk, LR) a vysoce rizikové (high-risk, HR) podle potenciálu iniciovat kancerogenezi děložního hrdla (13). Světová zdravotnická organizace (WHO) klasifikuje HPV do tří skupin. Mezi HR genotypy jsou zahrnovány HPV zařazené do skupiny 1 (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) a do skupiny 2A (HPV 68). Naopak viry ve skupině 2B (HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82), u kterých nejsou přímé důkazy pro kancerogenní potenciál na děložním hrdle, a viry ve skupině 3 (HPV 6, 11) se označují jako LR genotypy. Do skupiny 2B patří také genotypy HPV 5 a HPV 8, které se mohou uplatňovat v etiopatogenezi karcinomů kůže, ale pro toto tvrzení nejsou přesvědčivé důkazy (13).

Podle rozsáhlé epidemiologické studie publikované Muñozovou jsou genotypy HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 považovány za kancerogenní a genotypy 26, 53, 66 za pravděpodobně kancerogenní (14). Do skupiny HR HPV je tedy v současnosti řazeno 13–18 genotypů. Za nejdůležitější pro vznik lidských malignit jsou považovány genotypy HPV 16, 18, 31, 33 a 45.

Předpokládá se, že přibližně 5,2 % všech lidských karcinomů je způsobeno infekcí lidskými onkogenními papilomaviry (15,

16) a jen v USA zodpovídá HPV infekce za vývoj přibližně 25 000 karcinomů ročně (tab. 1) (17).

**HPV infekce a karcinom děložního hrdla**

Ročně je v Evropě diagnostikováno asi 61 000 nových případů cervikálního karcinomu a přibližně 28 000 žen na tuto diagnózu zemře (5). Invazivní karcinom děložního hrdla je druhým nejčastějším karcinodem žen ve věkové kohortě 15–44 let (5). V ČR se incidence karcinomu děložního hrdla dlouhodobě pohybuje kolem 20 na 100 000 žen a rok. V roce 2010 byla incidence 18,53 případu na 100 000 žen, což bylo nejméně za posledních 30 let (18). Příčinou přetrvávajícího relativně vysokého výskytu karcinomu děložního hrdla v ČR je především nedostatečné pokrytí cílové populace žen screeningovými gynekologickými kontrolami (19).

Poprvé publikoval hypotézu o možné úloze HPV v etiopatogenezi karcinomu děložního hrdla Harald zur Hausen v roce 1976 (20) a následně v roce 1982 popsal v buňkách karcinomu děložního hrdla objev dvou nových lidských papilomavirů označených jako HPV 16 a HPV 18 (21). Ale teprve v roce 1995 IARC (International Agency for Research on Cancer) definovala genotypy HPV 16 a HPV 18 jako kancerogenní (14). Objevy, které vedly k určení infekce HPV jako příčiny karcinomu děložního hrdla, umožnily následně identifikovat vztahy mezi HPV infekcí a rozvojem invazivních nádorů dalších orgánů (3, 4, 5, 13, 16, 17, 22). Na výzkumu etiopatogeneze karcinomu děložního hrdla se významně podílela i československá věda. Vonka a jeho spolupracovníci vyloučili jakýkoli podíl vlivu herpetické infekce (HSV-2, herpes simplex

virus 2) na rozvoji cervikálních prekanceróz a karcinomů (23).

Nejvyšší prevalence HR HPV je prokazována u těžkých dlaždicobuněčných prekanceróz děložního hrdla (HG CIN) a u dlaždicobuněčných karcinomů děložního hrdla, kde dosahuje až 99,7 % (5, 24). Podle výsledků evropských multicentrických studií SCALE a HERACLES se u invazivního dlaždicobuněčného karcinomu děložního hrdla (ICC) vyskytuje nejčastěji genotyp HPV 16 (66,2 %), s velkým odstupem následovaný genotypy HPV 18 (10,8 %) a HPV 33 (5,3 %), zatímco adenokarcinomy děložního hrdla jsou až na malé výjimky asociovány převážně s genotypy HPV 16 (54,2 %), HPV 18 (40,4 %) a HPV 45 (8,3 %) (5). Protože u některých karcinomů děložního hrdla byla zjištěna infekce více genotypy, kumulativní prevalence nemusí být rovna 100 %. V české populaci byl u pacientek s invazivním dlaždicobuněčným karcinodem děložního hrdla nejčastěji detekován genotyp HPV 16 (73,3 %), poté genotyp HPV 33 (10,5 %) a genotyp HPV 45 (9,3 %) (22).

Prevalence některých genotypů byla signifikantně vyšší v invazivních karcinomech než v těžkých cervikálních prekancerózách. V případě nejčastěji zastoupeného genotypu HPV 16 byl výskyt jen 1,1krát častější v ICC než v HG CIN, ale u HPV 45 byla zjištěna 2,5krát a u HPV 18 dokonce 3,5krát vyšší prevalence v ICC než v HG CIN (5). Také rozdíl mezi mediánem věku žen s HG CIN a ICC s identickými genotypy se signifikantně lišil podle asociovaného genotypu. Nejkratší byl u ICC asociovaných s genotypem HPV 45 (1 rok) a HPV 18 (9 let), zatímco pro genotypy HPV 16 (15 let), HPV 31 (23 let), HPV 33 (20 let) a ostatní (17 let) byl rozdíl mediánu věku výrazně větší (5). Tato odlišná prevalence

Lokalita	Průměrný počet onemocnění ročně	Asociace s HPV infekcí	HPV 16/18 (ze všech onemocnění)
Děložní hrdlo	11 845	11 370 (96,0 %)	9 000 (76,0 %)
Vagina	714	460 (64,4 %)	400 (56,0 %)
Vulva	3 062	1 560 (50,9 %)	1 350 (44,1 %)
Anus a rektum (ženy)	2 977	2 770 (93,0 %)	2 590 (87,0 %)
Orofarynx (ženy)	2 306	1 450 (62,9 %)	1 380 (59,8 %)
Ženy (celkem)	20 903	17 610 (84,2 %)	14 720 (70,4 %)
Penis	1 000	360 (36,0 %)	310 (31,0 %)
Anus a rektum (muži)	1 618	1 500 (92,7 %)	1 410 (87,1 %)
Orofarynx (muži)	8 936	5 630 (63,0 %)	5 360 (60,0 %)
Muži (celkem)	11 553	7 490 (64,8 %)	7 080 (61,3 %)

Tab. 1 Karcinomy asociované s HPV infekcí v USA v letech 2004 až 2007 (17)

	Věková kohorta (roky)	Počet dávek	Dávka antigenů (μg)	Schéma aplikace (měsíc)	Počet (n)	GMT (EU/ml) (95% CI)	GMR (95% CI)
HPV 16	15–25	3 dávky	20/20	0–1–6	101	1865 (1505–2311)	NA
	9–14	2 dávky	20/20	0–6	64	1702 (1416–2045)	1,10 (0,81–1,49)*
			40/40	0–6	56	2274 (1868–2768)	0,82 (0,59–1,13)*
			40/40	0–2	68	1170 (931–1471)	1,59 (1,16–2,19)
HPV 18	15–25	3 dávky	20/20	0–1–6	103	728 (588–900)	NA
	9–14	2 dávky	20/20	0–6	63	702 (563–876)	1,04 (0,75–1,43)*
			40/40	0–6	57	980 (765–1255)	0,74 (0,53–1,04)*
			40/40	0–2	64	450 (352–575)	1,62 (1,16–2,25)

\*prokázána non-inferiorita

Tab. 2 GMT protilátek proti HPV 16 a HPV 18 a jejich poměr (GMR) ve věkově stratifikovaných kohortách s odlišnou dávkou obou antigenů a různým schématem očkování 24 měsíců po aplikaci první dávky (37)

jednotlivých HPV genotypů podle věku a typu cervikální léze nabízí vysvětlení, že HG CIN asociované s HPV 18 a HPV 45 mohou progredovat do stadia invazivního karcinomu výrazně rychleji. Vakcinace by tedy měla být zaměřena převážně proti genotypům HPV 16, HPV 18 a HPV 45 (5).

### HPV infekce a další anogenitální karcinomy

HPV vakcinace je indikována také k prevenci vulválních a vaginálních lézí (25, 26). Velká část dlaždicobuněčných prekanceróz a karcinomů dolní části ženského genitálu je asociována s infekcí HR HPV. V metaanalýze 93 prací ze 4 světadílů byla HPV infekce diagnostikována u 85,3 % těžkých prekanceróz vulvy, u 40,4 % vulválních karcinomů, u 90,1 % těžkých prekanceróz pochvy a u 69,9 % vaginálních karcinomů (3). Ve všech lézích dominoval genotyp HPV 16. U karcinomu vulvy byl genotyp HPV 16 zjištěn u 32,2 % ze všech vulválních karcinomů včetně neinfikovaných, genotyp HPV 18 byl identifikován mnohem vzácněji (4,4 %). U vaginálního karcinomu byl zjištěn HPV 16 u 53,7 % případů a HPV 18 u 7,6 % pacientek. (3).

Nádorem s druhou nejvyšší asociací s HPV infekcí je karcinom anu (4). V USA (nikoli v Evropě) je prevence análního karcinomu zahrnuta do indikačního seznamu

u kvadrivalentní HPV vakcíny (26). Anální karcinom patří mezi vzácné diagnózy, celosvětově však incidence análního karcinomu v rozvinutých zemích stoupá. Podle dlouhodobého sledování rostla v letech 1973–2005 incidence invazivního dlaždicobuněčného análního karcinomu v USA o 1,7 % ročně (3). V ČR se incidence v posledních 30 letech nemění, v roce 2010 bylo diagnostikováno 129 nových případů, z toho 85 u žen a 44 u mužů (18). V metaanalýze byla HPV infekce prokázána u 84,3 % análních karcinomů a u 93,9 % těžkých prekanceróz anu (3). Nejčastějším genotypem byl ve všech analyzovaných studiích HPV 16. U análních karcinomů byla infekce HPV 16 prokázána dokonce v 73,4 % případů, zatímco ostatní rizikové genotypy byly relativně málo časté – HPV 18 u 5,2 % a HPV 33 u 4,8 % pacientů (3). Autoři metaanalýzy vyvozují, že plošným očkováním účinným pouze proti genotypům HPV 16 a 18 by bylo možno zabránit přibližně 40 % vulválních, 60 % vaginálních a 80 % análních karcinomů (3).

Ve známé práci Parkina je uvedena 40% asociace HPV infekce s penilními karcinomy (4). Plošná HPV vakcinace mužů by tak pravděpodobně snížila incidenci karcinomu penisu, ale pro jeho řídký výskyt a nedostatek přímých důkazů o spojení s HPV infekcí není zatím možné doporučit HPV vakcinaci jako efektivní prevenci karcinomu penisu (27).

### HPV vakcinace

V současnosti jsou k dispozici dvě profylaktické vakcíny proti HPV infekci, obě jsou dostupné i na českém trhu – od 5. prosince 2006 kvadrivalentní vakcína Silgard a od 20. října 2007 bivalentní vakcína Cervarix. Od 1. dubna 2012 je HPV vakcinace hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro dívky ve věku 13 až 14 let, podmínkou je aplikace první dávky v tomto věkovém rozmezí. Očkování před 9. rokem života se nedoporučuje pro absenci informací o bezpečnosti vakcín a pro tento věk nebyla ani prokazována imunogenita. Standardně se obě HPV vakcíny aplikují ve třídávkovém očkovacím schématu, ideálně během 6 měsíců. Informace o HPV vakcinaci byly na stránkách časopisu Vakcinologie opakovaně publikovány (28, 29, 30).

HPV vakcinace patří mezi finančně nejnákladnější doporučená očkování, souhrnná cena všech dávek brání v chudých a středně ekonomicky rozvinutých státech v realizaci plošného očkování populace (31). Ale i v ekonomicky rozvinutých státech nedokončí všichni doporučené třídávkové schéma. V USA v roce 2012 jen 33,4 % očkováných obdrželo všechny dávky (32). I z těchto důvodů se začalo uvažovat o možnosti redukce počtu dávek. Tím by se výrazně snížily náklady na vakcinaci a více očkováných jedinců by dokončilo doporučené vakcinační schéma.

## Bivalentní HPV vakcína

Vakcína Cervarix (výrobce GlaxoSmith-Kline) je indikována pro prevenci přednárodových genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních) a karcinomu děložního hrdla, které jsou způsobeny určitými vysoce rizikovými HPV genotypy. Vakcína Cervarix obsahuje po 20 µg VLP L1 genotypů HPV 16 a HPV 18, je formulována s adjuvantním systémem AS04, který se skládá z monofosforyl lipidu A (MPL) 50 µg adsorbovaného na 500 µg aluminium hydroxidu a standardně se aplikuje nitrosvalově ve 3 dávkách ve schématu měsíc 0–1–6 s variacemi s maximálním rozptylem 1 rok (25). U HPV naivních dívek a žen deklaruje 100% účinnost proti nejtěžším přednárodovým změnám a cervikálním karcinomům způsobeným genotypy HPV 16 a HPV 18. Konečné analýzy velkých účinnostních studií ale prokázaly, že vakcína díky svému složení vykazuje širší spektrum profylaktické účinnosti, než se původně předpokládalo. Tento fakt měl za následek opakované změny v SPC (souhrnu údajů o přípravcích, Summary of Product Characteristics) (25). Studie doložily určitou míru zkřížené ochrany i proti některým nevakcínálním HR HPV genotypům. Mechanismus této zkřížené protekce nebyl doposud plně vysvětlen, ale předpokládá se, že souvisí s fylogenetickou příbuzností HPV virů a vysokými titry protilátek indukovaných díky AS04 (29). Vakcína Cervarix, vzhledem ke kombinovanému účinku rekombinantně připravených kapsid a adjuvantního prostředku AS04, vytváří minimálně po dobu 9,4 roku mohutnou, trvalou a komplexní imunitní odpověď nejen proti HPV 16 a 18, ale i proti příbuzným onkogenním genotypům HPV (29). U HPV naivní populace dosahuje Cervarix celkové účinnost 93,2 % proti jakékoli těžké cervikální intraepiteliální neoplazii, adenokarcinomu *in situ* a invazivnímu karcinomu děložního hrdla bez ohledu na vyvolávající genotyp HPV (25).

## Dvoudávkové očkovací schéma bivalentní HPV vakcíny

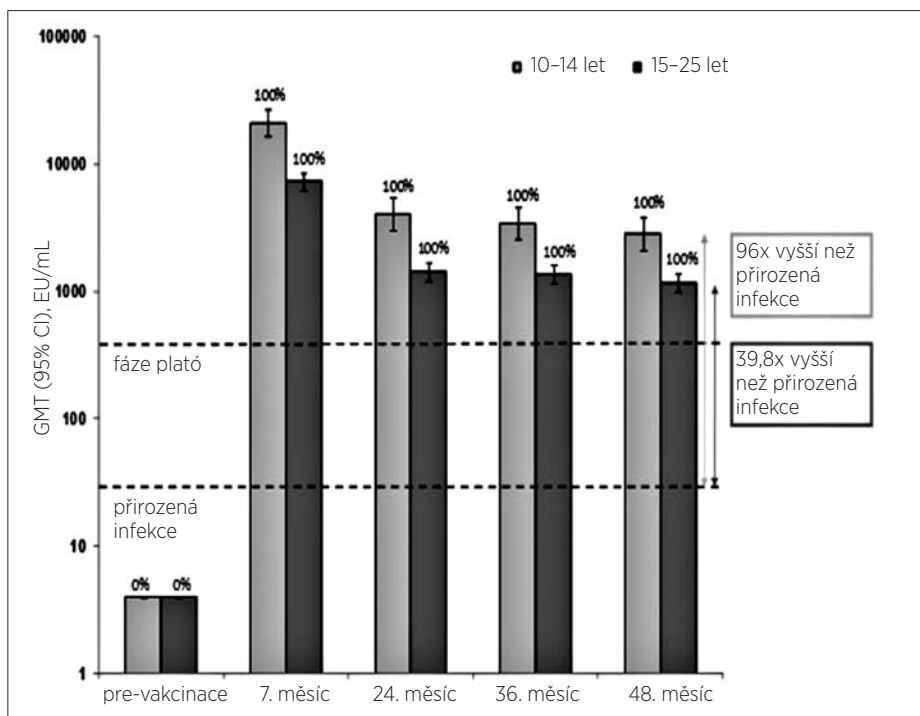
Účinnostní studie vakcíny Cervarix byly primárně prováděny u dívek a žen ve věku 15–25 let. Mladší dívky nebyly do těchto studií zahrnuty ze dvou důvodů. Klinickým výstupem těchto studií je diagnostikování prekancerózy, která se u takto mladých dívek může projevit za poměrně dlouhou dobu, a je proto pro studii u této věkové kohorty velmi limitujícím faktorem. Nedílnou

součástí studie jsou také pravidelná gynecologická vyšetření, která nejsou u takto mladých dívek eticky akceptovatelná.

Při sledování hladin protilátek u 9–14letých dívek po aplikaci tří dávek vakcíny Cervarix se zjistilo, že tyto dívky tvoří zhruba 2krát vyšší hladiny protilátek než starší dívky a ženy ve věku 15–25 let při stejném režimu aplikace (graf 1) (33). Uvedený poznatek vedl k prvním úvahám o možnosti snížení počtu dávek pro mladší věkové kategorie. Účinnost pro nízké věkové kohorty dívek mezi 9. a 14. rokem života byla odvozena na základě tzv. immunobridgingu, který byl již využit např. u vakcíny proti hepatitidě B (34). Princip immunobridgingu spočívá ve stanovení postvakcinačních hladin protilátek bez ověření klinického výstupu účinnosti. Pokud titer hladiny protilátek ve studované kohortě je non-inferiorní ve srovnání s titrem hladin protilátek ve skupině, kde již byla účinnost prokázána, předpokládá se obdobná účinnost v obou skupinách. Výraz non-inferiorní se v odborné literatuře používá ve smyslu ekvivalentní, případně srovnatelný nebo obdobný, současně však vyjadřuje, že nesmí být horší. Non-inferiorní klinické studie mají za úkol posoudit, zda studovaný subjekt není ve sledovaném parametru horší (mimo předem definovanou statisticky malou odchylku zvanou delta) než výchozí subjekt s již známým efektem.

Pokud je non-inferiorita potvrzena, měl by studovaný subjekt mít posuzované vlastnosti v porovnání s komparátorem stejné nebo lepší (35). K ověření dostatečné produkce protilátek, paměťových buněk a zhodnocení bezpečnosti vakcíny Cervarix ve dvoudávkovém očkovacím schématu pro dívky ve věku 9–14 let byly realizovány studie HPV 048 a studie HPV 070 (36, 37, 38).

Studie HPV 048 byla multicentrická (21 center v Německu a v Kanadě), částečně dvojité slepá, randomizovaná a věkově stratifikovaná (rozčlenění na věkové skupiny 9–14 let, 15–19 let a 20–25 let). Do studie bylo zahrnuto 960 zdravých dívek a žen s negativním těhotenským testem, které byly rozčleněny do 4 skupin. Celkem 730 dívek a žen bylo séronegativních pro HPV 16 a 734 respondentek séronegativních pro HPV 18, jako séropozitivní byly považovány hodnoty nad 8 EU/ml (ELISA unit) pro anti-HPV 16 a nad 7 EU/ml pro anti-HPV 18. Všem respondentkám byla aplikována bivalentní HPV vakcína, ale v různých dávkách obou HPV antigenů a v různých schématech aplikace. Skupina 240 dívek a žen obdržela 40 µg/40 µg obou HPV antigenů ve schématu měsíc 0–2, jiných 241 dívek dostalo 40 µg/40 µg ve schématu 0–6, dalším 240 bylo aplikováno 20 µg/20 µg ve schématu 0–6 a zbylých 239 bylo naočkováno 20 µg/20 µg ve schématu



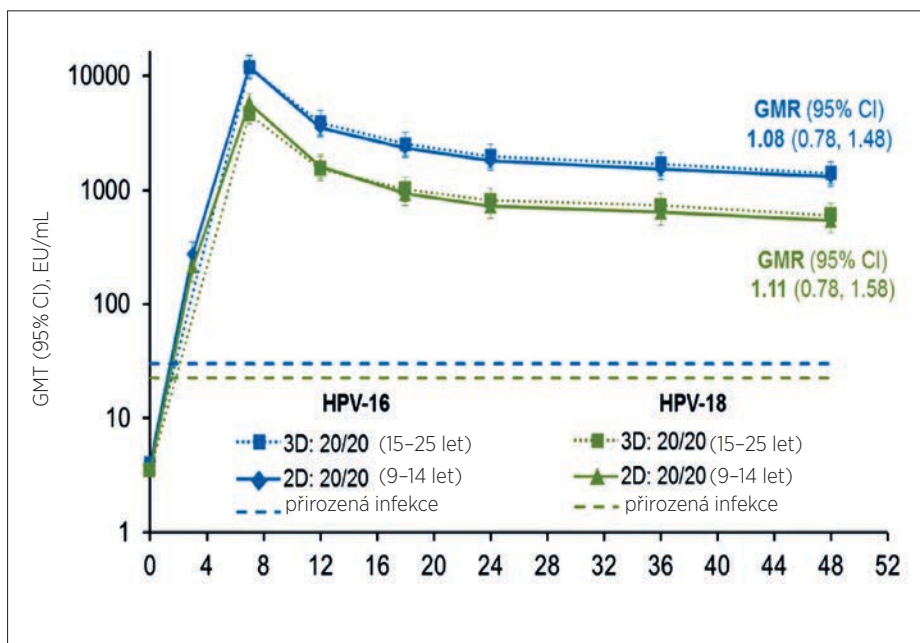
**Graf 1** Medián titrů protilátek pro HPV 16 a HPV 18 u 10–14letých a 15–25letých dívek a žen po aplikaci vakcíny Cervarix ve standardním schématu (měsíc 0–1–6) (33).



měsíc 0–1–6. Respondentky s aplikací dvou dávek vakcíny obdržely místo třetí dávky placebo (38). Následně byly zjišťovány hladiny protilátek metodou ELISA v měsíci 0, 3, 7, 12, 18, 24, 36 a 48 od aplikace první dávky, celková délka trvání studie je plánována na 60 měsíců (36). Non-inferiorita byla potvrzena, pokud horní limit 95% intervalu spolehlivosti (confidence interval, CI) byl pro GMT (geometric mean titer, geometrický průměrný titr) protilátek u každé věkové skupiny ve srovnání s GMT protilátek indukovaných u 15–25letých dívek a žen se standardním třídávkovým schématem (měsíc 0–1–6) pod 2 (38).

Hodnoty GMT protilátek proti HPV 16 a HPV 18 za 24 měsíců po aplikaci první dávky ve věkově stratifikovaných kohortách s odlišnou dávkou obou antigenů a různým schématem aplikace shrnuje tabulka 2 (38). Ve skupinách stejně starých dívek vykazovaly obě větve s dvoudávkovou aplikací v měsíci 0–6 a s rozdílnou dávkou antigenů (20 µg/20 µg vs. 40 µg/40 µg) non-inferiorní protilátkovou odpověď během 24 měsíců od aplikace první dávky ve srovnání s kontrolní kohortou. Obě výše zmínované větve s dvoudávkovou aplikací generovaly obdobné titry protilátek s výjimkou výrazně vyšších hladin 1 měsíc po aplikaci poslední dávky (7. měsíc studie) u dívek po podání 40 µg/40 µg obou HPV antigenů. Naproti tomu ve věkové kohortě 9–14 let ale nebyla non-inferiorní protilátková odpověď prokázána po 24 měsících proti HPV 16 a HPV 18 po aplikaci 40 µg/40 µg obou HPV antigenů ve schématu měsíc 0–2 ve srovnání se standardní třídávkovou aplikací u 15–25letých. Ve větvi (40 µg/40 µg, měsíc 0–2) byly detekovány vysoké hladiny protilátek 1 měsíc po aplikaci poslední dávky (3. měsíc studie), ale hodnoty od 3. až do 24. měsíce sledování postupně klesaly a jejich GMT byl nižší než u ostatních kohort. U starších dívek a žen byla situace odlišná. Ve skupině 20–25letých žen s dvoudávkovou aplikací (20 µg/20 µg, měsíc 0–6) nebyla odpověď jeden měsíc po aplikaci poslední dávky (7. měsíc studie) non-inferiorní pro HPV 16 ve srovnání s kontrolní skupinou (38). Graf 2 zobrazuje GMT protilátky proti HPV 16 a HPV 18 po dobu 48 měsíců od aplikace první dávky vakcíny Cervarix u 10–14letých dívek s dvoudávkovým schématem (měsíc 0–6) a u 15–25letých dívek a žen se standardním třídávkovým schématem (35).

Také u nevakcinačních genotypů HPV 31 a HPV 45 byla zaznamenána non-infe-



**Graf 2** GMT protilátek proti HPV 16 a HPV 18 u 10–14letých po aplikaci vakcíny Cervarix ve dvoudávkovém schématu (měsíc 0–6) a u 15–25letých žen po aplikaci ve třídávkovém schématu (měsíc 0–1–6) s uvedením jejich poměru (GMR) (35)

riorní imunogenita u dívek ve věku 9–14 let s dvoudávkovým schématem aplikace (20/20 µg, měsíc 0–6). GMT protilátek 48 měsíců po aplikaci první dávky byl ve skupině s dvěma dávkami 195 EU/ml (95% CI: 144–263) proti HPV 31 a 156 EU/ml (95% CI: 114–214) proti HPV 45 a v kohortě 15–25letých se standardním třídávkovým schématem byl zjištěn GMT 241 EU/ml (95% CI: 166–350) proti HPV 31 a 147 EU/ml (95% CI: 102–212) proti HPV 45 (36).

Kromě toho byla bivalentní HPV vakcína u 9–14letých dívek ve dvoudávkovém schématu dobře tolerována, žádná z dívek a žen nemusela během 48 měsíců odstoupit ze studie pro závažný nežádoucí účinek a obě linie vykazovaly srovnatelný klinický bezpečnostní profil (36). Nejčastější nežádoucí účinky po aplikaci bivalentní vakcíny Cervarix byly reakce v místě vpichu, únava a bolest hlavy (38).

Ze závěrů studie HPV 048 vyplynulo, že protilátková odpověď pro HPV 16, HPV 18, HPV 31 a HPV 45 je po dvoudávkovém očkovacím schématu (měsíc 0–6) u 9–14letých dívek minimálně po dobu 48 měsíců non-inferiorní ve srovnání s hladinami protilátek indukovaných po očkování ve třídávkovém schématu (měsíc 0–1–6) u 15–25letých žen (36). Tento závěr přijala a uveřejnila ve své zprávě Evropská komise pro zdravotnictví EMEA (European Medical Evaluation Agency) (39) a byl uveden v SPC (25).

Výsledky byly částečně potvrzeny studií z Mexika (40). Celkem 474 dívek starších 9–10 let a 500 žen ve věku 18–24 let dostalo tři standardní dávky bivalentní HPV vakcíny (schéma 0–1–6) a 1026 dívek starších 9–10 let obdrželo dvě dávky (schéma 0–6). Plán studie počítá u těchto dívek ještě s aplikací třetí dávky 60 měsíců po první dávce (40). Hladiny protilátek proti HPV 16 a HPV 18 byly měřeny metodou ELISA. GMT protilátek proti oběma antigenům byl 21 měsíců od aplikace první dávky vyšší u mladších dívek. GMT protilátek u 9–10letých dívek s dvoudávkovým schématem (měsíc 0–6) dosáhl titru 1432 EU/ml (95% CI: 1357–1510) proti HPV 16 a titru 619 EU/ml (95% CI: 583–657) proti HPV 18, zatímco u 18–24letých žen se GMT po třídávkovém standardním schématu aplikace (měsíc 0–1–6) rovnal 1035 EU/ml (95% CI: 953–1125) proti HPV 16 a titru 438 EU/ml (95% CI: 395–485) proti HPV 18. Nejvyšší imunogenita byla zjištěna u 9–10letých dívek se standardním schématem (měsíc 0–1–6). GMT za 21 měsíců po aplikaci první dávky dosáhl v této kohortě titru 2376 EU/ml (95% CI: 2216–2547) proti HPV 16 a titru 1036 EU/ml (95% CI: 952–1127) proti HPV 18. Výsledky prokázaly non-inferiorní hladiny protilátek proti HPV 16 a HPV 18 za 21–22 měsíců po aplikaci první dávky ve skupině dívek ve věku 9–10 let s dvoudávkovým schématem aplikace (měsíc 0–6) ve srovnání s hladinami protilátek u žen

ve věku 18–24 let po aplikaci tří dávek ve standardním schématu (měsíc 0–1–6) (40).

Studie HPV 070 probíhala v Německu, Kanadě, Itálii, Thajsku a Tchaj-wanu a porovnávala celkové protilátky proti HPV 16 a HPV 18, specifické neutralizační protilátky a parametry buněčné imunity (T a B lymfocyty) (37). Celkem bylo do studie zahrnuto 1447 dívek a žen, které byly rozděleny do tří skupin. Skupina 550 dívek ve věku 9–14 let obdržela 2 dávky vakcíny Cervarix (měsíc 0–6), dalším 415 stejně starým dívkám byla aplikována vakcína ve dvoudávkovém schématu (měsíc 0–2) a poslední skupinu tvořilo 482 žen ve věku 15–25 let s třídávkovou aplikací (měsíc 0–1–6). Při analýze hladin protilátek 7 měsíců po aplikaci první dávky byla u 9–14letých dívek (schéma 0–6) pro HPV 16 a HPV 18 non-inferiorní protilátková odpověď ve srovnání s 15–25letými ženami (schéma 0–1–6). Taktéž specifická odpověď T a B lymfocytů pro tyto genotypy byla ve stejných skupinách non-inferiorní (37).

Přesvědčivé výsledky studií HPV 048 a HPV 070 vedly ke změně SPC vakcíny Cervarix. Nově se tato vakcína aplikuje 9–14letým dívkám ve dvou dávkách ve schématu 0–6 měsíců s variabilitou podání druhé dávky v rozmezí 5–7 měsíců od aplikace první dávky. Pokud ale mezi první a druhou dávkou neuplyne alespoň 5 měsíců, je nutno očkovací schéma doplnit o třetí dávku (25). Redukce počtu aplikovaných dávek pro 9–14leté dívky může usnadnit implementaci HPV vakcinace do očkovacích kalendářů a zvýšit pokrytí očkované populace (38).

Randomizovaná studie zjistila non-inferiorní titry protilátek proti HPV 16 a HPV 18 po očkování dvěma dávkami také kvadrivalentní HPV vakcínou u 9–13letých dívek ve schématu 0–6 měsíců ve srovnání s titry protilátek u žen ve věku 16–26 let po standardní třídávkové aplikaci (26, 32).

## Závěr

Karcinom děložního hrdla a některé další karcinomy jsou důsledkem perzistující infekce onkogenními genotypy HPV. Přítomnost neutralizačních protilátek, které jsou indukovány vakcinací, brání přenosu infekce nejčastějšími onkogenními genotypy. Nově se bivalentní vakcína Cervarix aplikuje 9–14letým dívkám ve dvou dávkách ideálně ve schématu 0–6 měsíců, druhá dávka se může podat 5–7 měsíců po dávce první. Non-inferiorní imunogenita byla prokázána pro tuto

věkovou skupinu po dobu 48 měsíců a zároveň byla potvrzena bezpečnost vakcíny. Dvoudávkové očkovací schéma jednoznačně sníží náklady na plošnou HPV vakcinaci a ve větší míře zpřístupní toto očkování i v ekonomicky méně rozvinutých státech. Pravděpodobně také umožní zvýšení počtu jedinců, kteří dokončí doporučené vakcinační schéma, a usnadní implementaci HPV vakcinace do očkovacích kalendářů v jednotlivých zemích.

*Práce byla podpořena grantem IGA NT14079-3/2013 a projektem PRVOUK-P27/LF1/1.*

## Literatura

- Spitzer M. Human papillomavirus: epidemiology, natural history, and clinical sequelae. *OBG Management*. 2006;18:S5-S10.
- Trollfors B. Human papillomavirus vaccines: an outsider's point of view. *Expert Rev Vaccine*. 2008;7:1131-3.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(7):1626-36.
- Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):11-25.
- Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2013;132:854-67.
- Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene*. 2003;22:5201-7.
- White EA, Sowa ME, Tan MJ, Jeudy S, Hayes SD, Santha S, et al. Systematic identification of interactions between host cell proteins and E7 oncoproteins from diverse human papillomaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:E260-7.
- Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(2):324-7.
- Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Inf Dis*. 2000;181(6):1911-9.
- Schwarz TF. AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccination: recent advances in cervical cancer prevention. *Expert Rev Vaccine*. 2008;7:1465-73.
- Malik ZA, Hailpern SM, Burk RD. Persistent antibodies to HPV virus-like particles following natural infection are protective against subsequent cervicovaginal infection with related and unrelated HPV. *Viral Immunol*. 2009;22(6):445-9.
- Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Gonzales P, et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent

risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(21):1653-62.

- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-2.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
- Driák D, Sehnal B. Význam infekcí způsobených lidskými papilomaviry. *Čas Lék Čes*. 2013;152:15-9.
- Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:57-81.
- Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity (IBA MU). Available from: <http://www.svod.cz>.
- Tachezy R, Rob L. Skřínink pro prevenci karcinomu děložního hrdla v České republice. *Čas Lék Čes*. 2007;146:938-46.
- zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res*. 1976;36:794.
- zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet*. 1982;2(8312):1370-2.
- Tachezy R, Smahelova J, Salakova M, Arbyn M, Rob L, Skapa P, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Czech women and men with diseases etiologically linked to HPV. *PLoS One*. 2011;6(7):e21913.
- Vonka V, Kanka J, Hirsch I, Zavadová H, Krcmář M, Suchánková A, et al. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. II. Herpes simplex type-2 antibody presence in sera taken at enrollment. *Int J Cancer*. 1984;33(1):61-6.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
- Cervarix, SPC (Summary of Product Characteristics, Souhrn údajů o přípravku). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20204/SPC/cervarix/>
- Silgard, SPC (Summary of Product Characteristics, Souhrn údajů o přípravku). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19016/SPC/gardasil/>
- Shabbir M, Barod R, Hegarty PK, Minhas S. Primary prevention and vaccination for penile cancer. *Ther Adv Urol*. 2013;5(3):161-9.
- Sehnal B, Driák D, Neumannová H, Maxová K, Filová P, Sláma J. Očkování proti HPV infekci – pohled gynekologa. *Vakcinologie*. 2012;6:71-2.
- Beran J. Význam adjuvantního systému AS04 ve vakcíně proti lidskému papilomaviru. *Vakcinologie*. 2013;7:64-71.
- Driák D, Sehnal B, Sláma J. Očkování proti HPV – co jsme před 7 lety nevěděli? *Vakcinologie*. 2014;8(2):66-7.
- Sabin Vaccine Institute. Price is the main barrier to wider use of papillomavirus vaccine. Available from:



<http://www.sabin.org/updates/news/price-main-barrier-wider-use-papillomavirus-vaccine>.

32. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(17):1793-802.
33. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007;40:564-71.
34. Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety and immunologic memory. *Pediatrics*. 2001;107:626-31.
35. Ricci S. What does 'non-inferior to' really mean? A clinician thinking out loud. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:607-608. doi: 10.1159/000312869
36. Romanowski B, Schwarz T, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination. Abstrakt. Poster. Eurogin 2013, 3.-6.11.2013, Florencie, Itálie.
37. Puthanakit T, Schwarz T, Esposito S, Frenette L, McNeil S, Rheault P, et al. Immune response to a 2-dose schedule of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in girls (9-14) versus 3 doses in women (15-25): a randomized trial. Abstract. Oral presentation. Eurogin 2013, 3.-6.11.2013, Florencie, Itálie.
38. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Ferguson M, Peters K, Dionne M, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: Results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;27;10(5):1374-86 .
39. EMA (European Medicines Agency), Report EMA/251555/2013, Procedure No. EMA/H/C/000721/P46/064. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000721/WC500148213.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500148213.pdf)
40. Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, Torres L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine*. 2014;32(6):725-32.

MUDr. Borek Sehnal  
Gynekologicko-porodnická klinika  
Nemocnice Na Bulovce  
Budínova 2  
180 81 Praha 8  
tel. 604 270 364  
[boreksehnal@seznam.cz](mailto:boreksehnal@seznam.cz)

# Očkování onkologických pacientů

## Vaccination of cancer patients

**MUDr. Daniel Dražan**

praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

### Souhrn:

Pacienti s nádorovými onemocněními jsou z pohledu vakcinologie velmi důležitou skupinou, která vyžaduje specifický a individualizovaný přístup. U těchto osob je třeba zvažovat řadu různých faktorů, které u nich na jednu stranu významně zvyšují riziko získání a komplikací preventabilních infekčních onemocnění, na straně druhé snižují účinnost vakcinace a v případě živých vakcín zvyšují i riziko nežádoucích účinků vakcíny. Z pohledu jednotlivce je správné očkování těchto pacientů nezbytné pro ochranu jejich zdraví a mělo by být součástí komplexní onkologické péče. Mnoho pacientů s nádorovými onemocněními není řádně očkováno a tím jsou zbytečně vystaveni riziku infekčních nemocí a jejich komplikací. Nejdůležitějšími vakcínami, které jsou indikovány u onkologicky nemocných, jsou inaktivovaná chřipková vakcína a pneumokokové vakcíny. Součástí strategie ochrany musí být i řádná imunizace blízkých kontaktů, tedy zejména členů stejné domácnosti a zdravotnického personálu.

**Klíčová slova:** onkologická onemocnění, imunosuprese, imunokompromis, vakcinace, očkování

### Summary:

From the point of view of vaccinology, cancer patients are an important group requiring specific and individualized approach. For these patients it is necessary to consider a number of factors which on one side significantly increase the risk of acquiring and complications of preventable infectious diseases, on the other hand reduce the effectiveness of vaccination and in the case of live vaccines increase the risk of adverse effects of the vaccine. From an individual perspective, proper vaccination of these patients is necessary to protect their health and should be a part of comprehensive cancer care. Many patients with cancer are not properly vaccinated and thus are unnecessarily exposed to the risks of infectious diseases and their complications. Inactivated flu vaccines and pneumococcal vaccines belong to the most important vaccines indicated for cancer patients. Proper immunization of close contacts, particularly household contacts and healthcare workers, make up an important part of the strategy of protection.

**Keywords:** oncological diseases, immunosuppression, immunocompromise, vaccination, immunization

*Vakcinologie 2014;8(3):132–135*

Onkologičtí pacienti jsou velmi specifickou skupinou, která je zvýšeně ohrožena infekčními onemocněními a jejich komplikacemi. Na druhou stranu jejich ochrana před infekcemi vakcinací je do jisté míry komplikovaná z důvodu kontraindikace živých očkovacích látek a rizika selhání vakcinace. Řádné očkování těchto rizikových pacientů nemůže významně ovlivnit epidemiologickou situaci, protože se jedná o relativně malou skupinu. Nemá tedy velký význam z pohledu ochrany veřejného zdraví. Z pohledu individuální ochrany je řádné očkování těchto pacientů kritické a může významně ovlivnit morbiditu a mortalitu. Naprosto zásadní význam má též nepřímá

ochrana očkováním nejbližších kontaktů nemocných.

#### Faktory zvyšující riziko infekcí

Nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím očkování onkologických pacientů je jejich imunodeficitní stav způsobený různými mechanismy. Samo základní onemocnění může mít imunosupresivní vliv, zejména v případě leukemií a lymfomů. Současně se uplatňuje imunosupresivní vliv chemoterapie a radiační terapie. Následkem terapie dochází k leukopenii, poklesu hladin imunoglobulinů a poškození celulární imunity (1). Další rizika jsou specifická pro jednotlivá nádorová onemocnění a dána

především jejich lokalizací a způsobem léčby. Například kombinace tumoru mozku, jeho operační léčby, ventrikuloperitoneálního shuntu, neurovývojového poškození z důvodu základního onemocnění i jeho léčby a imunosupresivní chemoterapie a radioterapie dramatickým způsobem zvyšují riziko invazivního pneumokokového onemocnění (přesněji pneumokokové meningitidy) a chřipky. Tumor plic a jeho léčba budou zvyšovat riziko pneumonií, tedy pneumokokových infekcí a chřipky.

#### Očkování

Doporučení k očkování se musí odvíjet od stupně imunodeficitu, rizika expozice

onemocnění a typu očkovací látky (2). Incidence a závažnost některých preventabilních infekcí je při imunodeficitních stavech vyšší a z tohoto důvodu je třeba tyto rizikové jedince řádně očkovat vakcínami, u nichž není kontraindikace. Další vakcíny mohou být doporučeny specificky pro daný stav. Při imunodeficitu může být účinnost očkovacích látek snižena a v závislosti na povaze, a zejména trvání deficitu je možné vakcinaci odložit nebo po odeznění deficitu (vysazení imunosupresivní terapie) dávku opakovat.

V některých případech mohou ke stanovení stupně imunodeficitu a rozhodování o indikacích či kontraindikacích vakcín nebo k posouzení imunitní odpovědi na vakcínu pomocí laboratorní vyšetření, např. stanovení hladin imunoglobulinů, podtříd IgG, stanovení specifických protilátek či počtu lymfocytů a jejich typů (B, T, CD4+, CD8+). Pacienti očkovaní před chemoterapií nebo radioterapií jsou považováni za imunní, pouze pro děti po léčbě akutní lymfoblastické leukemie je možné zvažovat přeočkování po léčbě, protože je u nich imunita snížena kvůli základnímu onemocnění i jeho terapii.

### Neživé očkovací látky, indikace a kontraindikace

Neživé vakcíny nemají u imunodeficitních pacientů zvýšené riziko nežádoucích účinků, ale protektivní efekt vakcinace nemusí být optimální až do doby asi 6–12 měsíců po vysazení terapie. Pacienti s trvalými deficity, u nichž není možné vakcinaci odložit do obnovení imunokompetence, by měli dostat všechny neživé očkovací látky indikované pro svůj věk bez ohledu na svůj imunodeficitní stav, protože riziko preventabilních infekčních onemocnění je pro ně zvýšené. Navíc mohou být indikovány další inaktivované očkovací látky, které se nepodávají zdravým jedincům stejné věkové kategorie. V případě přechodného imunodeficitu musí být rozhodování pro okamžité očkování nebo odložení do opětovného nabytí imunokompetence individuální v závislosti na předpokládaném trvání imunodeficitu a riziku infekčního onemocnění. Je nutné pečlivě vážit potřebu včasného dosažení protekce na jedné straně, ale nižší pravděpodobnost jejího dosažení během imunosupresivní terapie na straně druhé. Rozhodování o vakcinaci a jejím časování bude záviset z velké míry na riziku expozice a předpokládaném trvání imunosupresivní

terapie. Jednoznačně je indikována inaktivovaná chřipková vakcína, u ostatních vakcín se postupuje individuálně. Inaktivované vakcíny aplikované v době imunosuprese (méně než 14 dní před terapií a během terapie) mohou vyžadovat opakování dávek po obnovení imunokompetence. Při očkování během imunosuprese může být vhodná postvakcinační kontrola titru protilátek a/nebo přeočkování nejméně 3 měsíce po ukončení této léčby. Z tohoto důvodu by indikované neživé vakcíny měly být očkované optimálně  $\geq 2$  týdny před zahájením imunosuprese, pokud je to možné.

### Jednotlivé infekce a očkovací látky

#### Viry chřipky

Chřipka je onemocnění s vysokou incidencí a potenciálem závažných komplikací. I když ke komplikacím chřipky včetně úmrtí může dojít u lidí bez jakýchkoli rizikových faktorů, onkologičtí pacienti mají toto riziko zvýšené (3, 4). Děti léčené pro nádorové onemocnění mají ve srovnání se zdravými dětmi dvojnásobné riziko získání chřipky, riziko komplikací je u nich zvýšené, pravděpodobnost hospitalizace vyšší a 20 % hospitalizovaných má těžké respirační komplikace. Zhruba 1 z 6 těchto dětí získá bakteriální superinfekci (5). Chřipka u onkologických pacientů trvá déle a virus vylučují asi dvojnásobně dlouhou dobu. Chřipka vede k přerušení terapie v průměru na 3 týdny a i tato skutečnost zhoršuje prognózu (5). Morbidita a mortalita sdružená s chřipkou je různá v závislosti na typu malignity. Nejzávažnější je chřipka u pacientů s akutní leukemií na indukční chemoterapii (6). Prevence a léčba chřipky je tedy důležitou součástí léčebného plánu. Očkování inaktivovanou vakcínou se doporučuje pro všechny imunokompromitované osoby včetně onkologických pacientů (1, 5, 7, 8). Imunogenita, a tedy i účinnost vakcíny, může být u onkologických pacientů snižena, ale inaktivované chřipkové vakcíny jsou i v těchto situacích imunogenní a přináší prospěch. Imunogenita protichřipkových vakcín je závislá na mnoha faktorech, např. typu malignity a časování vzhledem k imunosupresivní terapii. Účinnost vakcinace může být nejnižší u pacientů s nejvyšším rizikem komplikací chřipky. Nejnižší imunogenita je dosahována u dospělých s hematologickými malignitami (9). Podle jedné studie mají pacienti s kolorektálním karcinomem očkovaní proti chřipce méně přerušení chemoterapie a větší šanci

1letého přežití (10). Optimální časování vakcinace je na začátek terapie nebo pauzu v terapii. Imunogenita může být nejlepší při vakcinaci mezi cykly chemoterapie ( $>7$  dní po poslední léčbě) nebo nejméně 2 týdny před zahájením chemoterapie/imunosupresivní terapie (11). Samo očkování je ale důležitější než jeho přesné časování a vakcinaci není žádoucí oddalovat do začátku chřipkové sezony z důvodu čekání na pauzu v chemoterapii (5). Pokud byl pacient očkovan méně než 2 týdny před zahájením terapie nebo během terapie, protekce nemusí být dostatečná a měl by se přeočkovat nejméně 3 měsíce po ukončení terapie (v případě chřipky to už ale může být po sezoně). Nedoporučuje se očkovat v den chemoterapie (3). Podle recentního doporučení Americké společnosti pro infekční lékařství (Infectious Diseases Society of America, IDSA) platí výjimka, podle které se neočkují pacienti na terapii anti-B-buněčnými protilátkami a na intenzivní chemoterapii, např. indukční nebo konsolidační chemoterapii akutní leukemie (12). Z důvodů vysokého rizika komplikací a nižší účinnosti vakcíny by měly být využívány i další prostředky k prevenci chřipky včetně antivirových léků. Pacienti s neutropenií by měli po expozici chřipce dostat na 5 dní protivirovou terapii bez ohledu na vakcinační stav (11). Všechny blízké kontakty onkologických pacientů by měly být proti chřipce očkovány. Patří k nim (ale nejsou na ně omezeni) členové rodiny a stejné domácnosti, veškerý ošetřující zdravotnický personál, spolupracovníci či spolužáci a další. Snižováním pravděpodobnosti expozice také snižujeme riziko získání chřipky. Nozokomiální získání chřipky představuje pro onkologicky nemocné významné riziko a všichni zdravotníci pečující o tyto vysoce rizikové pacienty by měli být proti chřipce očkováni. Při výskytu chřipce podobných příznaků se u onkologických pacientů hned zahajuje protivirová terapie bez čekání na laboratorní potvrzení chřipky. Protivirové léky zkracují u dětí trvání horečky, riziko komplikací a délku hospitalizace (5).

#### Pneumokoky

Pneumokoky jsou důležitými vyvolavateli infekcí u pacientů s hematologickými malignitami. Ochrana před invazivními pneumokokovými onemocněním je u onkologických pacientů velmi důležitá. I přes jejich sníženou imunogenitu jsou pneumokokové vakcíny indikované pro všechny

imunokompromitované onkologické pacienty, jak v dětském, tak v dospělém věku. Důležité je správné časování vakcinace a volba správné očkovací látky.

Pneumokokové vakcíny jsou indikovány pro všechny děti do 5 let věku a všechny starší osoby (nad 60–65 let věku), bez ohledu na stav imunity. Pro případ imunodeficitních stavů může být změněno očkovací schéma ve smyslu zvýšeného počtu dávek či kombinace konjugované a polysacharidové vakcíny. Imunodeficitní děti ve věku 2–5 let, které dosud nebyly očkovány žádnou pneumokokovou vakcínou, by měly dostat 2 dávky PCV (pneumokoková konjugovaná vakcína) v intervalu 8 týdnů s následným podáním PPSV (pneumokoková polysacharidová vakcína) v odstupu nejméně dalších 8 týdnů. Děti od 5 let a všichni dospělí s imunodeficitem by měli být očkováni 1 dávkou PCV13 a 1 dávkou PPSV23 o nejméně 8 týdnů později. PPSV23 se ve výjimečných případech přeočkovává po 5 letech, další přeočkování se již nedoporučuje z důvodů snížené imunitní odpovědi na další dávky vakcíny.

#### Haemophilus influenzae b

Riziko těžké Hib infekce je u onkologických pacientů nižší než riziko pneumokokových infekcí. Dítě s leukémií má ale riziko pro Hib infekci proti zdravému dítěti zvýšené 6násobně (8). Konjugovaná Hib vakcína je indikována pro všechny děti mladší 5 let. V éře plošné vakcinace hexavakcínou je převážná většina dětí očkována. Onkologicky nemocné dítě mladší 5 let, které dříve nebylo očkováno, je k vakcinaci jednoznačně indikováno nejlépe ještě před zahájením imunosupresivní terapie, případně co nejdříve v průběhu terapie.

O riziku této infekce pro onkologicky nemocné dospělé není příliš mnoho údajů. Hemofilová konjugovaná vakcína může být indikována pro některé imunodeficitní stavy, např. při leukemii nebo Hodgkinově nemoci, i ve věku nad 5 let (9).

Onkologičtí pacienti mohou být očkováni i dalšími neživými vakcínami po individuálním zvážení faktorů ovlivňujících riziko infekce a pravděpodobnost navození dostatečné protektivní odpovědi. K faktorům, které rozhodují o indikaci dané vakcíny, patří věk pacienta, typ nádoru, stupeň a trvání imunosuprese, epidemiologie daného onemocnění, vakcinační stav a další. Ke zvažovaným vakcínám budou patřit kromě

výše uvedených meningokoková konjugovaná vakcína, vakcíny proti hepatitidám A a B, klíšťové encefalitidě, vakcíny se složkami proti tetanu, pertusi, difterii a poliomyelitidě. Vakcíny aplikované během chemoterapie by se ale neměly počítat jako platné dávky, pokud nebyla protekce ověřena sérologickým vyšetřením. Validní jsou dávky vakcín podané 3 měsíce po ukončení chemoterapie.

#### **Živé očkovací látky, indikace a kontraindikace**

Při závažných poruchách imunity, tedy i u chemoterapií léčených onkologických pacientů, jsou kontraindikované živé očkovací látky z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků do doby 3 měsíce po vysazení terapie. Indikované živé očkovací látky by měly být podány  $\geq 4$  týdny před zahájením imunosupresivní terapie, pokud je to možné. Imunita se dostává do normálu 3–6 měsíců po ukončení terapie, dosažení úplné imunokompetence může někdy trvat až 12 měsíců. Očkování živými vakcínami je bezpečné nejdříve 3–6 měsíců po ukončení terapie, ale pro dosažení optimální protekce může být odloženo ještě na později (1). Podle doporučení IDSA mají být pacienti VAR (varicelová) a MMR vakcínami očkováni řádně podle očkovacího schématu 3 měsíce od ukončení chemoterapie. U pacientů léčených anti-B-buněčnými protilátkami se má vakcinace odložit nejméně o 6 měsíců (12). Dlouhodobá systémová aplikace (více než 14 dní) kortikosteroidů v dávce nad 2 mg/kg/den nebo 20 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu je kontraindikací všech živých vakcín. Při tomto dávkování se živé vakcíny podávají nejdříve 1 měsíc po vysazení. Při době léčby kratší než 14 dní je možné očkovat hned po vysazení, někteří odborníci ale doporučují interval 14 dnů od ukončení terapie (2). Při nižší dávce je možné očkovat během léčby.

Jasně kontraindikované jsou živé vakcíny, které se u nás rutinně nepoužívají: BCG (Bacille Calmette Guérin vakcína), LAIV (živá atenuovaná protichřipková vakcína), Ty21a orální tyfová vakcína a vakcína proti žluté zimnici.

#### Varicelová vakcína (VAR)

Při minimální proočkovánosti naší populace je pravděpodobnost získání varicelly s potenciálním rizikem závažných komplikací velmi vysoká. U onkologicky

nemocných pacientů má primární varicella vysokou letalitu a patří k nejvýznamnějším preventabilním infekcím pro tuto rizikovou skupinu. Prevence varicelly je u těchto osob velmi důležitá. VAR je indikována u imunokompetentních vnímavých osob. U vnímavých onkologických pacientů by měla být podána nejméně 4 týdny před zahájením imunosupresivní terapie, pokud je to možné.

Při dlouhodobě podávané nízké dávce imunosupresivní terapie může být vakcína indikována, protože riziko nežádoucích reakcí je nízké a nepřevyšuje riziko přirozené infekce u vnímavého neočkováného jedince. U dětí s leukémií v remisi je varicelová vakcína vysoce imunogenní, účinná a riziko nežádoucích účinků je nízké. Pro případ výskytu nežádoucích reakcí po očkování je třeba mít dostupnou antivirovou terapii. Časování 2. dávky varicelové vakcíny je závislé na více faktorech, ale interval mezi dávkami musí být nejméně 4 týdny. V případě očkování imunokompromitovaného jedince proti varicelle by nikdy neměla být použita kombinovaná vakcína MMRV.

U vysoce imunokompromitovaných pacientů při aktivní chemoterapii je varicelová vakcína kontraindikována. Aktivně léčení pacienti se musí vyvarovat kontaktu s varicellou. Z tohoto důvodu by měly být očkovány všechny blízké kontakty vnímavé k varicelle (9).

#### Zosterová vakcína (ZOS)

Podobně jako varicelová vakcína by i zosterová vakcína měla být podána onkologicky nemocným seniorům více než 4 týdny před zahájením imunosupresivní terapie, pokud to jejich onkologické onemocnění umožňuje. ZOS může být podána pacientům s nízkým stupněm imunosuprese. U vysoce imunokompromitovaných pacientů je ZOS vakcína kontraindikována.

#### Vakcíny a produkty obsahující imunoglobuliny

Produkty obsahující imunoglobuliny mohou interferovat s morbilovou a varicelovou vakcínou. S aplikací imunoglobulinů by se mělo počkat alespoň 2 týdny po aplikaci MMR vakcíny. Po aplikaci imunoglobulinů je třeba počkat s podáním MMR vakcíny 3–11 měsíců v závislosti na jejich dávce. V případě nutnosti současné aplikace MMR a imunoglobulinů je třeba aplikovat do jiných míst a za



3 měsíce podat další dávku nebo ověřit sérokonverzi.

#### Vakcinace blízkých kontaktů imunosuprimovaných osob

K osobám v blízkém kontaktu patří především členové stejné domácnosti a zdravotničtí pracovníci pečující o onkologicky nemocné. Osoby v blízkém kontaktu s jedinci s poruchami imunity nemají kontraindikaci žádné očkovací látky kromě OPV (živá orální poliovirová vakcína, která se již v ČR nepoužívá). Tito lidé by měli být řádně očkovaní, čímž poskytují ochranu nejen sobě, ale v případě mezilidsky přenosných infekcí i nepřímou ochranu imunokompromitovanému jedinci, který je vůči infekcím zvýšeně vnímavý, může mít sám kontraindikaci vakcíny nebo u něho vakcína nemusí být dostatečně účinná. Blízké kontakty imunokompromitovaných jedinců včetně onkologických pacientů by měly být řádně očkovány neživými i živými vakcínami (kromě OPV). Vysoce imunosuprimovaní pacienti by se měli vyhnout kontaktu s plenami kojenců očkovaných rotavirovou vakcínou v posledních 4 týdnech. Imunosuprimovaní pacienti by se též měli vyhnout kontaktu s osobou, u které došlo k rozvoji kožní léze po podání VAR nebo ZOS vakcíny až do zhojení léze.

#### **Závěr**

Pacienti s nádorovými onemocněními jsou kvůli základnímu onemocnění i jeho terapii vystaveni vysokému riziku preventabilních infekčních onemocnění. Jejich řádným očkováním je možné toto riziko snížit. Nejdůležitějšími vakcínami, které jsou u onkologicky nemocných indikovány, jsou inaktivovaná chřipková vakcína a pneumokokové vakcíny. Součástí strategie ochrany musí být i řádná imunizace blízkých kontaktů, tedy zejména členů stejné domácnosti. Odpovědný přístup k očkování může snížit morbiditu i mortalitu onkologicky nemocných pacientů.

#### **Literatura**

1. Really AF. Immunizing Kids Who Have Cancer. Medscape. Apr 29, 2013.
2. Orenstein WA, Pickering LK. Immunization Practices. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th On-Line Edition. 2007. p. 1058-69.
3. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10:1412-45.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza (flu). Additional information about vaccination of specific populations. Influenza prevention and control recommendations. December 15, 2011. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/specificpopulations.htm> Accessed November 10, 2012.
5. Really AF. Flu in kids with cancer. Medscape. Mar 04, 2013.

6. Elting LS, Whimbey E, Lo W, et al. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. Support Care Cancer. 1995;3:198-202.
7. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60:1-64.
8. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Recomm Rep. 2010; 59:1-62.
9. Per Ljungman. Vaccination of immunocompromised hosts. In: Vaccine. 6th on-line Edition.
10. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003;21:1161-6.
11. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52:e56-e93. Abstract
12. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies GE, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/> by guest on December 6, 2013.

MUDr. Daniel Dražan  
Ruských legií 352  
377 01 Jindřichův Hradec III  
tel. 384 325 736  
e-mail: [daniel@danieldrazan.cz](mailto:daniel@danieldrazan.cz)



## Cirkulace nových reasortant ptačí chřipky ve světě (prosinec 2013 – duben 2014)

### Circulation of new reassortants avian influenza in the world (December 2013 – April 2014)

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2014;8(3):136–138*

V roce 2013 cirkuloval u drůbeže v Číně subtyp ptačí chřipky A H7N9, který vyvolal první a druhou vlnu vysoké sporadické nemocnosti u lidí. Koncem roku 2013 došlo v Číně a zemích jihovýchodní Asie k cirkulaci dalších HPAI subtypů ptačí chřipky – A H10N8, A H5N8, A H9N2, A H5N1 (14).

#### Cirkulace subtypu A H10N8 v Číně

Čínský úřad CDC v Pekingu hlásil WHO začátkem února 2014 humánní případ ptačí chřipky vyvolaný subtypem HPAI A H10N8 v provincii Jiangxi. Onemocněla 73letá žena s imunodeficiencí (prosinec 2013). Zaznamenán byl těžký průběh chřipkové pneumonie s respiračním selháním končící úmrtím. V anamnéze pacientky byl prokázán kontakt s drůbeží na tržišti. Koncem ledna 2014 byl ve stejné lokalitě potvrzen druhý případ těžké pneumonie vyvolaný shodným subtypem ptačí chřipky u 55leté ženy. Pneumonie u těchto případů probíhaly velice rychle, bez efektu podaných antibiotik i antivirotik. Došlo k multiorgánovému selhání a úmrtí do 9 dnů od manifestace příznaků. **Jde o první dva potvrzené humánní případy fatálního průběhu ptačí chřipky vyvolané reasortantou A H10N8.** Třetí humánní případ byl zachycen 13. února 2014 v provincii Hunan u 75letého muže. Onemocnění probíhalo jako středně těžké. Ke kontaktu s infikovanou drůbeží došlo v Shenzhen v provincii Guangdong (1, 2, 4, 5).

V předchozím období byl subtyp A H10N8 izolován ze vzorků vody z jezera Dongting v Číně v provincii Hunan v roce 2007. U humánních případů ptačí chřipky doposud nebyl izolován subtyp s neuraminidázou N8. Čínští specialisté CDC o průkazu nové reasortanty soudí, že její pandemický potenciál

nelze podceňovat a měla by být průběžně monitorována. Již v polovině roku 2013 se nedoceníla epizootická závažnost subtypu LPAI A H7N9, který vyvolal vysokou sporadickou nemocnost ptačí chřipky v průběhu roku 2013 a 2014. Od února 2013 doposud bylo laboratorně v Číně potvrzeno 354 humánních případů vyvolaných LPAI A H7N9 a celkový CFR dosáhl 32 %. V posledních týdnech února roku 2014 významně vzrostla incidence sporadických případů, což potvrzuje rozšíření rezervoáru a zdrojů (migrující

ptáci a chovná drůbež), narůstání zvýšené expozice osob, event. zvýšení transmisibility. Tento fakt byl potvrzen vyhlášením Výstrahy FAO na začátku dubna 2014. U výše uvedeného subtypu doposud nebyl prokázán přímý přenos z člověka na člověka (4, 5, 14, 15).

U subtypu A H10N8 proběhl proces genetického reassortmentu od subtypu A H9N2 v kombinaci s jinými subtypy ptačích virů. Proti tomuto subtypu nemá lidská populace protilátky. Genom H10N8 vykazuje mutaci v PB2 proteinu, která zvyšuje adaptabilitu



Obr. 1 Cirkulace nových reasortant ptačích virů v jihovýchodní Asii

Zdroj: [http://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/countrymapinteractive](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/countrymapinteractive) (7. 3. 2014)

na savce. Reasortanta vykazuje mutace v HA proteinu, jež vytváří předpoklad pro efektivnější záchyt viru v dolních cestách plic podobně jako subtyp A H5N1.

Sekvenace celého genomu (izolovaný kmen JX 346) potvrdila, že všechny geny jsou ptačího původu. Interní geny mají původ od subtypu A H9N2. Výsledky dokumentují, že kmen A H10N8 JX346 vznikl mnohočetnými kombinacemi reasortant mezi různými ptačími viry (A H9N2, A H5N1) (4, 5, 9).

**Reasortanta A H10N8 je pátým, novým subtypem ptačí chřipky, který se objevil v průběhu 17 let a svým genetickým profilem vyžaduje průběžný monitoring** (Lancet Medical Journal – Avian influenza A H10N8 – a virus on the verge? <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/S014067361460163X.pdf>) (14).

#### Cirkulace viru A H5N8 u drůbeže v Jižní Koreji

V severní části země, lokalitě Gochang v provincii North Jeolla, byla zaznamenána epizootie v hnízdišti tažných ptáků a na dvou chovných farmách kachen.

Od května 2011 jde o první epizootii HPAI v Jižní Koreji a o první záchyt subtypu A H5N8. Převahu nalézáných uhynulých tažných ptáků (na severní cestě přes Sibiř a Bajkal) tvořila čírka bajkalská. V souvislosti s epizootií na farmách bylo v první fázi utraceno více než tisíc kachen. Dezinfekční a dekontaminační opatření byla prováděna do okruhu 1 km od postižených farem. Vzhledem k tomu, že z postižených farem byla provedena redistribuce 173 tisíc kusů kachňat do dalších chovných farem, lze předpokládat další šíření epizootií.

Postupně se epizootie rozšířily do dalších provincií. V postižených oblastech bylo utraceno více než 6 % chovů drůbeže (přes 10 milionů kusů). V souvislosti s rozsáhlou epizootií nebyl prozatím hlášen žádný humánní případ ptačí chřipky. V souvislosti s epizootií bylo onemocnění ptačí chřipkou prokázáno u psa průkazem pozitivních titrů protilátek proti subtypu A H5N8, což upozorňuje na možnost šíření ptačí chřipky na jiný druh. Jde o první průkaz infekce A H5N8 u savce v Jižní Koreji po požití infikovaných kuřat.

V polovině března byly již hlášeny epizootie na 28 chovných farmách. V souladu s OIE byla nařízena a prováděna běžná dezinfekční a dekontaminační opatření. Průkaz subtypu se provádí průběžně průkazem PCR

A H5N8 a průkazem hemaglutininu a neuraminidázy v inhibičním testu.

V průběhu epizootií byly izolovány 2 linie subtypů A H5N5 a A H5N8, které získaly HA geny od asijského subtypu H5N1 linie, jenž cirkuloval v Jižní Koreji v letech 2009–2010. Kmeny vykazují vysokou patogenitu pro drůbež i experimentální zvířata. Fylogenetická analýza potvrdila, že jde o rekombinanty nesoucí geny PB1, NP, NA od neidentifikovatelných non-H5N1 virů (3, 6, 7).

#### Humánní ptačí chřipka A H9N2 – Hongkong

Čínský úřad CDC v Hongkongu na konci prosince 2013 hlásil potvrzený případ humánní chřipky vyvolaný subtypem A H9N2 u 86letého muže. Pacient se nakazil v Shenzenu v provincii Guangdong. Izolovaný virus byl potvrzen jako subtyp A H9N2, který vykazuje stejné molekulární charakteristiky HA a NA jako viry izolované v Hongkongu a střední Číně v posledních dvou letech. Nebyly prokázány známky genetického reasortmentu s humánními A typy a geny ptačí chřipky ani rezistence na Tamiflu. Protiepidemická opatření jsou stejná jako v průběhu epizootií HPAI ptačích virů. Druhý případ chřipky A H9N2 byl zachycen v provincii Hunan u 7letého chlapce (1, 2, 14).

#### Cirkulace A H5N1 v jihozápadní a střední Číně

Od začátku ledna 2014 probíhají v oblasti jihozápadní a střední Číny kontinuálně epizootie drůbeže vyvolané subtypem HPAI A H5N1. V průběhu epizootií byl hlášen OIE úhyn 800 500 kusů kuřat. V rámci izolačně karanténních opatření bylo utraceno více než 27 000 kusů drůbeže (9, 14).

Izolovaný humánní případ importu ptačí chřipky HPAI A H5N1 do Kanady byl publikován 11. 1. 2014. Onemocněl kanadský občan po návštěvě Pekingu (6. 12. 2013). Pobýval v hotelu a nepotvrdil žádný kontakt s drůbeží. Na zpáteční cestě se u něho manifestovala vysoká horečka (27. 12. 2013). Po návratu na rtg a CT prokázán infiltrát na plicích, diagnostikována pneumonie a zahájena léčba levofloxacinem. Následovalo rychlé zhoršení zdravotního stavu, průkaz difúzní encefalitidy s edémem a fatálním průběhem.

Sekvenční analýza NA genu prokázala subtyp HPAI A H5N1, clade 2.3.2.1. Případ dokumentuje podcenění cestovní anamnézy. Jde o první diagnostikovaný

případ importu ptačí chřipky do Severní Ameriky (6, 7).

#### Cirkulace HPAI A H5N1 v Kambodži a Vietnamu

Na začátku února 2014 byla hlášena v Kambodži, v provincii Kampong Cham, epizootie vyvolaná subtypem A H5N1 u drůbeže. V průběhu epizootie došlo k onemocnění dvou sourozenců – 7letého chlapce a 3leté dívky, kteří zemřeli na těžký průběh pneumonie a respiračního selhání. Oba sourozenci se nakazili při manipulaci s drůbeží a po požití drůbežích produktů (6, 7).

V polovině února byly hlášeny OIE epizootie drůbeže vyvolané subtypem A H5N1 ve Vietnamu. Epizootie drůbeže probíhaly již od října 2013. Šíření probíhalo od severních oblastí na jih Vietnamu. Na farmách byla prováděna průběžná vakcinace a izolačně-karanténní opatření. K 9. 3. 2014 bylo OIE hlášeno celkem 37 nových epizootických vzplanutí spojených s rozsáhlým úhynem drůbeže na farmách.

Poslední rozsáhlé epizootie postihly Vietnam v prosinci roku 2006. Celkem bylo OIE hlášeno v letech 2007–2012 360 epizootických vzplanutí. Zoopatogenní subtyp A H5N1 se do Vietnamu rozšířil v roce 2012 z Číny. Od ledna 2003 Vietnam hlásil WHO



Obr. 2 Ohniska epizootií drůbeže ve Vietnamu a Kambodži

Zdroj: [http://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/countrymapinteractive](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/countrymapinteractive)

celkem 126 potvrzených humánních případů ptačí chřipky a 63 úmrtí (8, 10, 14).

### Cirkulace ptačí chřipky LPAI A H5N1 a H5N2 v EU

V EU podléhá záchyt a cirkulace subtypů H5 a H7 hlášení (viz Avian Influenza of the Terrestrial Animal Health Code 2013).

Ministerstvo zemědělství Německa hlásilo v polovině března OIE záchyt LPAI A H5N1. Subtyp A H5N1 cirkuluje od začátku prosince 2013 a vyvolal epizootii drůbeže na farmě v Bentheimu. V rámci izolačně-karanténních opatření bylo utraceno 38 720 kusů drůbeže. Zdroj nákazy nebyl exaktně objasněn. Nelze vyloučit kontakt s divokými ptáky.

V posledních dvou letech je v Německu potvrzena cirkulace viru LPAI A H5N1 v provinciích Braniborsko, Severní Porýní-Vestfálsko, Šlesvicko-Holštýnsko aj. (11, 14).

V polovině března 2014 hlásí Holandsko znovuobjevení cirkulace subtypu LPAI A H5N2 na chovné farmě drůbeže v Bruchemu. V rámci opatření bylo utraceno 10 541 kusů drůbeže (12).

### Souhrn

Kontinuální cirkulace ptačích virů v jihovýchodní Asii vede k rozšíření rezervoáru i zdrojů a ke zvýšení možnosti přenosu nových HPAI i LPAI reasortant virů na lidi při vysoké denzitě populace. Trvalou hrozbou zůstává možnost pandemického šíření ptačí chřipky z člověka na člověka. Vysoce patogenní a nízkopatogenní (LPAI, HPAI) reasortanty A H5N1 cirkulují u divokých ptáků a drůbeže více než 20 let.

Hlavním zdrojem infekcí humánních případů ptačí chřipky jsou cirkulující reasortanty HPAI i LPAI ptačích virů – A H5N1, A H7N9, A H10N8, A H9N2 a A H5N8. Tyto ptačí viry vyvolávají epizootie nebo cirkulují u drůbeže jako málo patogenní a nevedou k jejímu úhynu (14, 15).

### Hrozba ptačí chřipky v EU

V současné době představuje stálý zoonotický zdroj a rezervoár ptačích HPAI i LPAI

subtypů Čína. K naze osob dochází při těsném kontaktu s rezervoáry a zdroji infekce – s drůbeží nebo divokými ptáky. Sporadické případy se vyskytly i v Evropě. Surveillance a kontrola HPAI i LPAI případů ptačí chřipky u drůbeže podléhá legislativě EU. ECDC a OIE průběžně sledují subtypy H5 A H7 (typizace všech izolovaných kmenů provádí referenční laboratoř ve Weybridge, UK). Přetrvávající riziko ptačí chřipky v Evropě představují migrující ptáci. Možným rizikem pro EU je ilegální dovoz drůbeže. V současné době bezprostředně hrozba šíření ptačí chřipky v zemích EU nehrozí (20).

Pro případ potenciálního pandemického šíření byly připraveny kandidátní vakcíny a výsledky byly publikovány v letech 2007–2010. Kandidátní vakcína proti A H7N9 se připravuje metodou genetické technologie vyvinuté WHO (WHO Collaborating Laboratories including the WHO Essential Regulatory Laboratory National Institute Biological Standards and Control [NIBSC] in EU) (16, 17, 18, 19).

### Literatura

1. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (165): China (Hong Kong) H9N2 Follow-Up. ProMED-Mail 2013. Accessed 31 December 2013.
2. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (02): China (Hong Kong) H9N2 ex (human). ProMED-Mail 2014. Accessed 2 January 2014.
3. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (05): South Korea (Jeolabuk-Do), HPAI H5N8, Duck. ProMED-Mail 2014. Accessed 19 January 2014.
4. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (58): China, H10N8, Epidemic Potential. ProMED-Mail 2014. Accessed 5 February 2014.
5. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (73): China, (Jianxi) H10N8, Fatal. ProMED-Mail 2014. Accessed 13 February 2014.
6. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (69): Cambodia (Kampong Cham) H5N1, Death of Siblings. ProMED-Mail 2014. Accessed 12 February 2014.
7. ProMED mail post. Avian Influenza (69): South Korea, HPAI H5N8, Poultry, Canine suspected, Genotyping. ProMED-Mail 2014. Accessed 14 March 2014.
8. ProMED mail post. Avian Influenza (21): VietNam, H5N1 spread, Poultry, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 14 February 2014.
9. ProMED mail post. Avian Influenza (25): China (Guizhou) HPAI H5N1, Poultry, Spread, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 18 February 2014.

10. ProMED mail post. Avian Influenza (38): VietNam, H5N1, Mutation, Spread, Poultry, Vaccine. ProMED-Mail 2014. Accessed 7 March 2014.

11. ProMED mail post. Avian Influenza (40): Germany (Lower Saxony) Poultry, LPAI H5N1, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 12 March 2014.

12. ProMED mail post. Avian Influenza (42): Netherlands (Gelderland) Poultry, LPAI, H5N2, OIE. ProMED-Mail 2014. Accessed 14 March 2014.

13. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (88): Egypt, H5N1, Request for Information. ProMED-Mail 2014. Accessed 23 March 2014.

14. ECDC Rapid Risk Assessment: Human Infection with Avian Influenza A Viruses - China. Accessed 24 February 2014.

15. ProMED mail post. Avian Influenza (47): China, LPAI H7N9, Alert - FAO. ProMED-Mail 2014. Accessed 3 April 2014.

16. European Medicines Agency. Prepandemic influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. London: EMA; 2014 (cited 2014 02/21). Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/0002269/human\\_med\\_001397.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/0002269/human_med_001397.jsp&mid=WCOb01ac058001d124).

17. European Medicines Agency. Pandemic Influenza vaccine H5N1 Baster AG (Internet) London: EMA; 2014 (cited 2014 02/20). Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001200/human\\_med\\_001215.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001200/human_med_001215.jsp&mid=WCOb01ac058001d124).

18. European Medicines Agency. Prepandrix. London: EMA; 2013 (cited 2014 02/20). Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000822/human\\_med\\_00986.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000822/human_med_00986.jsp&mid=WCOb01ac058001d124).

19. European centre for Disease Prevention and Control. Proposed interim case definitiv and case fading algorithm for reporting patiens infected by the avian influenza A(H7N9) virus in EU/EEA Member States 2013 (Update 3 May 2013, cited 2013 6FMay). Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DispForm.aspx?ID=1114](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=1114).

20. Council Directive 2005/94/EC of 20 December 2005 on Community measures for the control of avian influenza and repealing Directive 92/40/EEC. Official Journal L010, 14/01/2006 P. 16-65. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:010:0016:01:EN:HTML>

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



## Novinky ve vakcinologii

### News in Vaccinology

doc. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.

katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2014;8(3):139–140*

Uplynulých více než padesát let je obdobím zásadního výzkumu na poli vývoje a aplikace očkovacích látek, které napomáhají prevenci mnoha nemocí. Jen v USA se během dvacátého století prodloužila doba života o 62 %. Z průměru 47,3 roku v roce 1900 na 76,8 let v roce 2000. Došlo k bezprecedentnímu zlepšení zdravotního stavu v rámci celé populace. Poslední desetiletí pak ukazují zásadní poklesy z hlediska výskytu, hospitalizace, úmrtí, v souvislosti s nemocemi, proti kterým byly vyvinuty vakcíny – rotaviry, meningokoky, herpes zoster, pneumokoky, lidské papilomaviry, tetanus, difterie, acelulární pertuse. Vakcinace novorozenců a dětí na půdě USA zabraňuje podle dat CDC (1) v průměru 42 000 úmrtím a 20 milionům onemocnění ve zmíněných kohortách.

#### Časový harmonogram eradikace polio – situace v první polovině roku 2014

Snaha zařadit polio jako druhý eradikovaný lidský patogen (hned po pravých neštovicích) na světový seznam započala v roce 1988. Zmiňovaný rok onemocnělo poliomyelitidou odhadem okolo 350 000 lidí (každý den roku 1988 bylo v průměru poliem paralyzováno 1000 dětí). Rok 1988 znamenal endemický výskyt polio ve 125 státech světa. Byla ustanovena „the Global Polio Eradication Initiative“ a WHO odhadovala, že kampaň bude úspěšně završena v roce 2000. Nicméně mnoho zemí v Africe a centrální Asii nezačalo s očkováním dříve než v polovině devadesátých let. Tím se stalo, že ještě v roce 2000 onemocnělo nově okolo dvou tisíc lidí. Nejvyšší počet případů té doby pochází z Nigérie a Indie. Faktem zůstává, že eradikace, vytyčená k roku 2000, se nepodařila.

V tomto roce (2000) zůstával aktivní seznam stále ještě dvacetí zemí s endemickým výskytem polio a denně bylo paralyzováno poliem okolo deseti dětí (2).

Přelom jara a léta 2014 se odehrává ve znamení nových problémů týkajících se divokého polioviru typu 1 (WPV1) v Nigérii. Jedná se o první nový případ od července 2013. Z hlediska nových výskytů je rok 2014 bohužel horší než ten předešlý. Globálně bylo dosud zachyceno 77 nových onemocnění, z toho 68 v endemických oblastech a 9 v neendemických lokalitách. Jde o více než stoprocentní nárůst v porovnání se stejným obdobím roku 2013 (33 nových případů globálně, z toho 32 v endemických oblastech, jeden v oblasti neendemické). Rok 2014 se nese ve znamení výskytu onemocnění v Pákistánu (61x WPV1), Nigérii (3x WPV1), Afghánistánu (4x WPV1), Rovníkové Guinei (3x WPV1), Iráku (1x WPV1), Kamerunu (3x WPV1), Sýrii (1x WPV1) a v Etiopii (1x WPV1) (4, 5).

Nejnovější případ v Afghánistánu pochází z provincie Laghman, konkrétně z 6. dubna 2014, a jde o případ paralýzy. Poslední onemocnění v roce 2013 bylo oznámeno z provincie Kandahár, v jižních oblastech. Proto proběhla ve dnech 4.–6. května 2014 celonárodní očkovací kampaň cílená na dětskou populaci.

Poslední zaznamenané onemocnění v Nigérii bylo zjištěno z oblasti Yobe a opět šlo o paralýzu. Sekvenční charakteristika viru se v tuto chvíli ještě vyhodnocuje za

účelem zjištění původu. Ve dnech 12.–14. dubna 2014 proběhly tzv. Immunization Plus Days. Došlo k širokoplošnému očkování s využitím kombinace bivalentního a trivalentního OPV.

Největší problém v Pákistánu hlásí oblast North Waziristan. Jedná se o oblast s vysokým počtem dětí paralyzovaných divokým nebo cVDPV2 virem. Lokální vedoucí představitelé zabraňují očkovací kampaň, a to kontinuálně od června 2012. Přitom je nesmírně důležité, aby byly děti ve všech oblastech očkovány. Byla alespoň zintenzivněna očkovací kampaň v sousedních oblastech. Kromě problémů v oblasti North Waziristan je dalším velkým ohniskem údolí Peshawaru. Právě hustota osídlení je hnacím motorem transmise poliovirů. I zde je třeba zintenzivnit a zkvalitnit očkovací procesy.

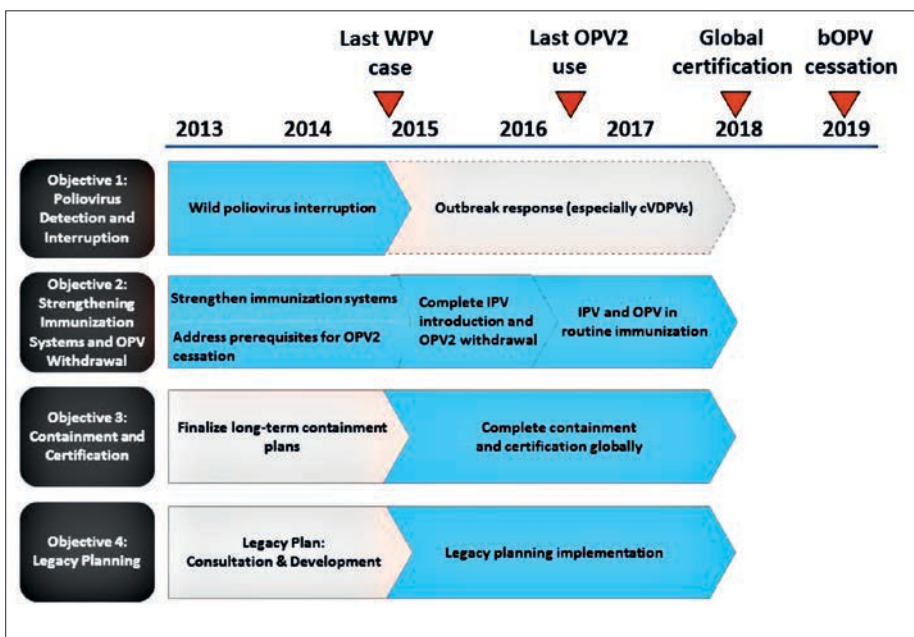
Případy nejnovějšího výskytu polio v centrální Africe jsou spojeny s probíhající epidemií v Kamerunu. Očkovací kampaň v těchto oblastech je plánována na měsíce květen až červen. Kamerun se potýká s velmi nízkou kvalitou surveillance, což vedlo k nepřesnému zacílení předchozích očkovacích kampaní a tím rozvoji nových infekcí.

V oblasti tzv. Afrického rohu probíhá i v současnosti epidemie, navazuje na 218 případů z dubna 2013, kdy bylo detekováno 194 nemocných v Somálsku, 14 v Keni a 10 v Etiopii. Zpomalení očkovací kampaně tomuto negativnímu jevu napomohlo a je třeba aktivovat očkovací proces v celé oblasti.



Obr. 1 „Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013–2018“ je rozsáhlou a dlouhodobou strategií, která chce celosvětově eradikovat polio do roku 2018





Obr. 2 Schéma eradikace polia (3)

Od roku 2005 byly děti v Izraeli očkovány výhradně inaktivovanou polio vakcínou (IPV). Nový výskyt WPV 1 pozitivních případů vedl ke změně očkovacího systému a je nutno kvůli snaze přerušit WPV 1 transmissi očkovat bivalentní OPV, a to děti ve věku pod deset let. Pozitivní vzorky byly testovány nejen v Izraeli, ale byly detekovány i v oblasti West Bank a pásma Gaza.

Sýrie vzhledem k válečnému konfliktu představuje specifický problém. WHO

a UNICEF ve spolupráci s dalšími světovými agenturami provádějí humanitární akci, která zahrnuje očkování všech dětí bez ohledu na to, kde se nacházejí (zda v oblastech pod vlivem vlády či v oblastech odporu nebo mimo Sýrii ve sběrných táborech).

Sekvenační analýzy pozitivních vzorků ze Západní Afriky ukazují na původ viru z oblasti Kamerunu, ČAD a Nigérie. Ve dnech 25.–28. dubna byla synchronizována velká

očkovací kampaň a další byla naplánována pro následující týdny (6–9).

#### Literatura

- Center for disease control and prevention. Available from: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
- Polio vaccines: WHO position paper, January, 2014. Wkly Epidemiol Rec. 2014;(9): 73–92.
- World Health Organization. Available from: [www.who.org](http://www.who.org)
- Levitt A, Diop OM, Tangermann RH, Paladin F, Kamgang JB, Burns CC, et al. Surveillance systems to track progress toward global polio eradication-worldwide, 2012 – 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(16):356–61.
- Surveillance systems to track progress towards global polio eradication, 2012 – 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2014;89(17):165–73.
- Oberste MS, Lipton HL. Global polio perspective. Neurology. 2014;82(20):1831–2.
- Bonanni P, Sacco C, Donato R, Capei R. Lifelong vaccination as a key disease-prevention strategy. Clin Microbiol Infect. 2014;Suppl 5:32–6.
- Minor P. The polio endgame. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(7). [Epub ahead of print].
- Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014;369(1645):20130433.

doc. RNDr. Vanda Bošticková, Ph.D.  
katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
tel. 605 576 278  
e-mail: [vbostik@pmfhk.cz](mailto:vbostik@pmfhk.cz)

## Úroveň protekce proti virové hepatitidě typu B po očkování vakcínou Hexavac, používanou v minulosti u dětí v České republice

### Quality of protection against hepatitis B after vaccination with Hexavac, applied to children in the Czech Republic in the past

MUDr. Renáta Šošovičková, prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2014;8(3):141–143*

#### Úvod

Hexavac je kombinovaná vakcína s obsahem antigenů šesti původců, určená pro základní očkování a přeočkování dětí proti záškrtu, tetanu, černému kašli, virové hepatitidě typu B, dětské přenosné obrně a hemofilovým infekcím. V Evropě byla registrována od října 2000 do 20. září 2005, kdy byla tato registrace Evropskou lékovou agenturou (EMA) pozastavena. V České republice byla vakcína dostupná od června 2002, a i když nebyla součástí povinného očkování, bylo ji možno použít, protože obsahovala antigeny zahrnuté v očkovacím kalendáři. K rozhodnutí o pozastavení registrace z preventivních důvodů dospěla EMA na základě doporučení Komise pro hromadně vyráběné léčivé přípravky (CHMP) z důvodu obav o schopnost vakcíny navodit hlavně dlouhodobou protekci proti virové hepatitidě typu B.

K pozastavení registrace došlo výhradně kvůli obavám z variabilní imunogenicity způsobené nejspíše variabilitou výrobního procesu této složky a nevztahovalo se na bezpečnost vakcíny. Ostatní složky přípravku navozují ochranu v plném rozsahu (1).

Po zhodnocení situace zaujala EMA stanovisko, podle něhož není nutná okamžitá revakcinace, avšak doporučila realizovat studie k upřesnění, zda tyto očkované děti budou v budoucnu potřebovat revakcinaci k zachování dlouhodobé ochrany proti virové hepatitidě typu B (2).

Ačkolí šlo o dočasné opatření, které umožňovalo držitelům rozhodnutí o registraci (Sanofi Pasteur MSD) navrhnout řešení daného problému, byla registrace na žádost držitele registrace dne 28. června 2012 definitivně zrušena.

Rozhodnutí o pozastavení registrace nemělo výrazný dopad na proočkovanost a prevenci v Evropské unii, protože pravidelná dětská očkování mohla být prováděna jinými vakcínami běžně dostupnými v Evropské unii. A i když dětem očkovaným vakcínou Hexavac nehrozilo žádné bezprostřední zdravotní riziko, je nezbytné vyřešit, zda jsou z dlouhodobého hlediska reálně ohroženy ztrátou protekce. Proto Česká vakcínologická společnost požádala o oficiální vyjádření Dr. Clemense Vlasiche, ředitele firmy Sanofi Pasteur, která je držitelem rozhodnutí o registraci vakcíny Hexavac. Dle tohoto vyjádření, které je založené na výsledcích klinických studií provedených v Itálii, Německu, Francii a Austrálii, nejsou nyní potřeba u imunokompetentních dětí žádná zvláštní opatření ani revakcinace nebo testování na přítomnost protilátek.

#### Zhodnocení problematiky

EMA zhodnotila dostupná data, která prokázala, že naprostá většina dětí by měla být chráněna podle původních očekávání. Proto není potřeba žádných zvláštních opatření ani provedení revakcinace u dětí očkovaných vakcínou Hexavac.

Podobně jako u každé jiné vakcíny ani očkování vakcínou Hexavac nemusí vést k uniformní protilátkové odpovědi u všech očkovaných osob. Přesto v klinických studiích prováděných před uvedením přípravku na trh naprostá většina dětí dosáhla takových hodnot koncentrací protilátek, které se rovnaly limitu nutnému k zajištění protekce (10 mUI/ml) nebo ho převyšovaly. Pouze malá skupina dětí později nevykazovala séroprotektivní

hodnoty, avšak následně populační studie ukázaly, že toto ještě nevyhnutelně nemusí znamenat, že je u očkovaných zvýšené riziko infekce virovou hepatitidou typu B.

U dětí, které jsou v riziku infekce virovou hepatitidou typu B, mohou být konkrétní případy individuálně, případ od případu, prodiskutovány s odborníky. Ale ve většině případů ani u nich nejsou nutné žádné další dávky vakcíny proti virové hepatitidě typu B. Pouze za výjimečných okolností můžeme uvažovat o podání posilující dávky očkování nebo testování séra.

Toto tvrzení dokazují i údaje z Austrálie. Zde sledování vysoce rizikových dětí (dětí HBeAg pozitivních matek) očkovaných vakcínou proti virové hepatitidě typu B (vyrobenou stejným způsobem, jako je složka ve vakcíně Hexavac) prokázalo stejnou úroveň imunity, jako tomu bylo u jiných vakcín používaných v minulosti (3).

Podle dostupných údajů navíc doposud nebyl hlášen žádný případ onemocnění virovou hepatitidou typu B u očkovaných dětí Hexavacem (od prvního použití vakcíny v roce 2000), což potvrzují i údaje z italského surveillance systému virových hepatitid (SEIEVA), které udávají, že v letech 2000–2008 nebyl v Itálii hlášen výskyt onemocnění virovou hepatitidou typu B u dětí očkovaných Hexavacem (4).

Předpoklad, že také dlouhodobá imunita je dostatečná, vychází z výsledků následných kohortových studií zabývajících se imunogenicitou kombinovaných vakcín používaných v různých evropských očkovacích schématech. V těchto vakcínách je obsažena také složka proti virové hepatitidě typu B (včetně vakcíny

Hexavac, hojně používané před pozastavením registrace). Tyto studie ukázaly silnou sekundární (paměťovou) imunitní odpověď po podání booster dávky u vybraných dětí očkových monovalentní nebo hexavalentní vakcínou obsahující složku proti virové hepatitidě typu B.

Například ve studii konané v Německu (5) mělo 79,6 % dětí ze 155 očkových v rámci primovakcinace vakcínou Hexavac (podle schématu 2, 4 a 6 měsíců věku), před podáním booster dávky ve 12.–19. měsíci, séroprotektivní hladiny (nad 10 mIU/ml) anti-HBs protilátek. Po jednom měsíci od přeočkování posilující dávkou (vakcínou Infanrix hexa) mělo 98,1 % dětí anti-HBs protilátky nad protektivní hladinou. Podstatný vzestup protilátek z pre-booster na post-booster hodnoty dokládá, že imunitní paměť byla u daných dětí po základním očkování navozena.

Ve studii organizované v Itálii (6) byla provedena u dětí, které byly očkovány v základním očkovacím schématu buď vakcínou Hexavac, nebo Infanrix hexa (podle schématu 3, 5 a 12 měsíců), ve 3 letech analýza perzistence anti-HBs protilátek. Séronegativní děti pak dostaly posilovací dávku monovalentní vakcínou. Většina těchto dětí 1 měsíc po booster dávce vykazovala séroprotektivní hladiny protilátek (5/5 u Infanrix Hexa a 23/25 u Hexavacu). Tyto výsledky tak demonstrují existenci imunologické paměti, která je u obou hexavalentních vakcín po základním očkování bez větších rozdílů, i přesto, že pre-booster hodnoty byly u obou vakcín rozdílné. Hexavac skupina vykazovala před posilující dávkou hodnoty nad 10 mIU/ml v 69 % případů (Infanrix hexa skupina v 96 %) a hodnoty nad 100 mIU/ml v 27 % případů (Infanrix hexa skupina v 78 %).

Ve studii provedené ve Francii (7) byly na přítomnost protilátek anti-HBs ve věku mezi 5,5 a 6 lety testovány děti, které byly v dětství očkovány 4 základními dávkami Hexavacu; 61 z nich bylo v tomto věku séronegativních, a dostaly tedy mezi 7. a 8. rokem věku booster dávku monovalentní vakcínou proti virové hepatitidě typu B. Z těchto 61 dětí, které sice hned po základní dávce vykazovaly séroprotektivní hodnoty, ale následně u nich do věku 5,5–6 let poklesly hodnoty pod prahovou hodnotu, 88,5 % vyvinulo sekundární imunitní odpověď.

V Itálii byly, kromě uvedené studie, provedeny i další studie, které porovnávaly sekundární imunologickou odpověď u dětí očkových rozdílnými hexavalentními vakcínami.

V jedné z těchto italských studií (8) byly měřeny titry anti-HBs protilátek u dětí v 5 letech, které byly očkovány v základním očkovacím schématu 3 dávkami vakcínou Hexavac nebo Infanrix hexa. Děti, které nevykazovaly protektivní hladinu protilátek, dostaly posilující dávku monovalentní očkovací látky. Dva týdny po této booster dávce mělo 409 dětí (92,1 %, 89,6–94,6) ze 444 dětí původně očkových vakcínou Hexavac a 99 (94,3 %, 89,8–98,7) ze 105 původně očkových vakcínou Infanrix hexa hladinu protektivních protilátek minimálně na hranici 10 mIU/ml.

A konečně v následné italské studii (9) byly zdravé děti ve věku 4–7 let, které dostaly při základním očkování buď Hexavac, nebo Infanrix hexa (podle schématu 3, 5 a 11 měsíců), bez ohledu na hodnotu protilátek, přeočkovány booster dávkou monovalentní vakcínou proti virové hepatitidě typu B. Jeden měsíc po této dávce mělo 91,2 % ze 193 dětí, které při základním očkování dostaly Hexavac, a 98 % ze 198 dětí, které za stejných podmínek obdržely vakcínou Infanrix hexa, protilátky anti-HBs minimálně na prahové hodnotě 10 mIU/ml. Navíc se při následné post-hoc analýze ukázalo, že většina dětí, které neměly séroprotektivní hodnoty protilátek před booster dávkou, po této dávce vykazovala hodnotu protilátek nad potřebných 10 mIU/ml (Hexavac skupina v 85,3 % případů a Infanrix hexa skupina v 91,9 % případů).

Tyto studie tedy ukazují, že není větších statistických rozdílů v sekundární protilátkové odpovědi mezi skupinami dětí očkových vakcínou Hexavac a Infanrix hexa.

### Závěr

Závěry těchto studií ukazují, že u imunokompetentních dětí očkových kteroukoli z hexavalentních vakcín přetrvává imunologická paměť na přítomnost HBsAg bez ohledu na pokles protilátek po základní vakcinaci (dokonce i při poklesu k nedetekovatelným hodnotám), a poskytuje tak efektivní ochranu před infekcí virovou hepatitidou typu B. Ztráta nebo

úbytek protilátek tedy nutně nemusí znamenat současnou ztrátu protekce, protože dlouhá inkubační doba u virové hepatitidy typu B poskytuje dostatečný prostor pro vyvinutí sekundární imunologické odpovědi.

Proto u dětí očkových vakcínou Hexavac před pozastavením její registrace nejsou nutná žádná speciální opatření ani testování v budoucnosti.

Vakcína Hexavac se dnes již v očkovacím kalendáři nepoužívá. Nově byla zaregistrována kombinovaná vakcína firmy Sanofi Pasteur Hexacima, což je zcela nová vakcína, která prošla programem komplexního klinického vývoje pod dohledem Nezávislé monitorovací komise. Všechny antigeny, které vakcína Hexacima obsahuje, jsou plně vyráběny společností Sanofi Pasteur a povrchový antigen virové hepatitidy typu B byl vyvinut výhradně pro použití ve vakcíně Hexacima. Jeho výroba je odlišná od výrobního procesu, kterým byl vyvinut antigen proti virové hepatitidě typu B ve vakcíně Hexavac, jehož variabilita zapříčinila obavy z nedostatečné imunogenicity vakcínou. Dobrá imunogenita a bezpečnostní profil vakcínou Hexacima byly prokázány v několika studiích (10).

### Literatura

1. Tiskové prohlášení European Medicines Agency z 20. září 2005. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/12/WC500017695.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017695.pdf)
2. European Medicines Agency, Otázky a odpovědi k pozastavení registrace kombinované vakcínou Hexavac z 20. září 2005. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500017700.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500017700.pdf)
3. Doherty R, Garland S, Wright M, Bulotsky M, Liss C, Lakkis H, et al. Effectiveness of a bivalent Haemophilus influenzae type B-hepatitis B vaccine in preventing hepatitis B virus infection among children born to hepatitis B e antigen-positive carrier mothers. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(9):777-81.
4. Surveillance program virové hepatitidy typu B v kohortách dětí v Itálii narozených mezi 1. lednem 2000 a 31. prosincem 2005. Výťah ze SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta)/ISS (Istituto Superiore di Sanita) Hepatitis B surveillance Italy, September 2009. Available from: <http://www.iss.it/seieva>
5. Tichmann I, Grunert D, Habash S, et al. Persistence of antibodies in children primed with two different hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type B vaccines and evaluation of booster vaccination. *Hum Vaccin*. 2006;2(6):249-54.



- Giambi C, Bella A, Barale A, Montú D, Marchisio M, Oddone M, et al. A cohort study to evaluate persistence of hepatitis B immunogenicity after administration of hexavalent vaccines. *BMC Infect Dis.* 2008;8:100.
- Reinert P, Cinquetti S, Soubeyrand B, et al. Challenge with hepatitis B vaccine in children previously vaccinated with a hepatitis B-containing combination vaccine. *Adv Ther.* 2010; 27(1):28-38.
- Zanetti A, Romanó L, Giambi C, et al. Hepatitis B immune memory in children primed with hexavalent

- vaccines and given monovalent booster vaccines: an open-label, randomised, controlled multicentre study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(11):755-61.
9. Zanetti A, Parlato A, Romanó L, et al. Challenge with a hepatitis B vaccine in two cohorts of 4-7-year-old children primed with hexavalent vaccines: an open-label, randomised trial in Italy. *Vaccine.* 2012;30(39):5770-5.
10. Evropská veřejná zpráva o hodnocení pro přípravku Hexacima, vydaná European Medicines Agency dne 12. července 2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002702/human\\_med\\_001640.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002702/human_med_001640.jsp)

europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002702/human\_med\_001640.jsp

MUDr. Renáta Šošovičková  
korespondující autor  
katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
e-mail: [sosovickova@pmfhk.cz](mailto:sosovickova@pmfhk.cz)

Inzerce A141009160



## Předplatte si VAKCINOLOGII



### a získáte BIODERMA Nodé Fluide šampon 400ml

Šampon neobsahuje detergenty, vhodné na pravidelné umývání všech typů vlasů a na každodenní použití. Nečistivý umývací základ Nodé šamponu, šetrný vůči lipidům, účinně odstraňuje nečistoty a brání rychlému novému přemazání vlasů. Bioderma Nodé Fluide chrání před problémy s vlasy a vlasovou pokožkou. Použití pro všechny typy vlasů.

**Nabídka platí jen do 2. 11. 2014**  
**Předplatné na rok pouze za 369 Kč**



**Předplatte si bezpečně e-malem**

na e-mailovou schránku [mladafronta@predplatne.cz](mailto:mladafronta@predplatne.cz), uveďte své **Jméno a doručovací adresu**. Do předmetu napište kód MF VAK0314. Předplatit si můžete také **on-line** na našich stránkách [www.mf.cz](http://www.mf.cz)



**Volejte zdarma 800 248 248**

Jednoduše zavolejte své osobní údaje a informaci o požadovaném předplatném a periodiku. Uveďte kód MF VAK0314.



**Pošlete SMS na číslo 900 09 06**

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

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhradzuje právo na zastání náhradního darčí. Dárky jsou rozdělovány do 6 týdnů od obdržení pečetky za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného listu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou platí po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky společností Mladá fronta a. s. neschází, že brvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s úmrtím dodacím podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s. se sídlem Mladá fronta 1052/0, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zastání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, s. dodavatelé souhlasí. Předplatitel souhlasí se zpracováním údajů, které poskytl, do osobních údajů, jejichž zpracování je prováděno v rámci vnitřních osobních pověřených správcem. Během vědomí, že má právo dle čl. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoliv na adrese správce odvolat, že má právo přístup k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správce se může na správce obrátit a případně se s podmínkami může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na [www.mf.cz](http://www.mf.cz)



## Švédské imunizační schéma

## The immunization schedule of Sweden

	HepB	BCG	DTaP	IPV	Hib	Pneu	MMR	HPV	TIV
Po narození	Ano <sup>1</sup>								
3 měsíce			Ano	Ano	Ano	Ano			
5 měsíců			Ano	Ano	Ano	Ano			
6 měsíců		Ano <sup>2</sup>							
12 měsíců			Ano	Ano	Ano	Ano			
18 měsíců							Ano		
5 let									
6 let			Ano	Ano			Ano		
8 let									
10 let								Ano <sup>3</sup>	
12 let							Ano <sup>4</sup>		
14–16 let			dTap						
≥65 let						PPSV23			Ano

TIV... trivalentní vakcína proti chřipce

*Vakcinologie 2014;8(3):144*

#### Poznámky:

- 1: Dětem narozeným matkám infikovaným hepatitidou B bude nabídnuta dávka při narození simultánně s HB imunoglobulinem.
- 2: Doporučeno dětem exponovaným zvýšenému riziku; vakcína je obvykle podávána jako jediná dávka od 6 měsíců života, ale může být podána v případě vysokého rizika i dříve.
- 3: Tři dávky jen pro ženy.
- 4: Aplikováno pouze pro děti narozené do roku 2001.

Více informací je k dispozici na:

<http://folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/smittskydd-och-sjukdomar/vaccinationer/>

#### HISTORICKÉ ZMĚNY

1996: Byly představeny acP vakcíny, kdy DTacP nahradila DT ve 3–5–12 měsících. Ve stejném roce byla zahrnuta do národního očkovacího kalendáře vakcína proti HepB u vysoce rizikových skupin.

2007: Je implementováno revidované schéma, včetně posilovací dávky proti

difterii–tetanu–pertusi (dTap) při vstupu do školy, a také nižší věk pro druhou dávku MMR (6–8 let). Nové schéma bylo zahájeno u dětí narozených po roce 2002. Děti narozené 1995–2001 dostávají jednu dávku pertusové vakcíny jako catch-up ve formě DTacP místo DT v 10 letech.

2009: PCV7 byla zavedena do národního očkovacího kalendáře a doporučena pro věk 3, 5 a 12 měsíců pro všechny děti narozené od října 2008.

2010: HPV zavedena do národního očkovacího kalendáře 1. ledna 2010

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

Na otázky odpovídal a článek připravil MUDr. Josef Trmal, Ph.D.

Krajská hygienická stanice Ústeckého kraje se sídlem v Ústí nad Labem

*Vakcinologie 2014;8(3):145-146*

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

**Dítě narozené 18. 12. 2012 má na žádost rodičů 1x naočkovaný Pediacel (dne 13. 8. 2013). Očkování bylo odloženo pro zhoršení ekzému. Nyní je dítě v pořádku a začnu ho příští týden opět očkovat. Je lepší začít s očkováním znovu, nebo pokračovat?**

Vzhledem k tomu, že dítěti byla aplikována jen jedna dávka a ještě v době delší než 1 rok, doporučoval bych postupovat jako u dítěte neočkovaného. Využít můžete 3dávkového schématu – dvě dávky v odstupu nejméně 1 měsíce a za 6 měsíců posilující dávku.

**Rizikového kojence (atrezie anu, kolostomie, časté respirační infekty) jsme rozočkovali vakcínou Rotarix (1. dávka 3. 12. 2013), ale bohužel došlo opakovaně k odložení povinného i nepovinného očkování pro infekty a nutný odstup od plánované operace. Nyní je chlapec 5 měsíců a 9 dní, má aplikován 1x Rotarix a 2x Hexu + 2x Prevenar. Momentálně má respirační infekci a má být znovu operován (po operaci střeva nemá být podle doporučení operátora měsíc očkován). Nestihli jsme tedy podat druhou dávku Rotarixu do 24. týdne věku.**

V případě uvedeného rizikového kojence je třeba striktně dodržet SPC vakcíny Rotarix. Očkování musí být dokončeno do 24. týdne věku dítěte, obě dávky by měly být

podány pokud možno před 16. týdnem života a neměly by se aplikovat dětem s malformacemi gastrointestinálního traktu a dispozíci k intususcepci. Mimoto je plánována operace a nyní má dítě respirační infekci. Po zvážení všech okolností bude lépe 2. dávku vakcíny neaplikovat.

**Mám pacientku s alergií na vaječný bílek i žloutek, bílkovinu kravského mléka, pyly, plísň... Měli bychom očkovat 5. dávku vakcíny Infanrix. Z převzaté dokumentace lze vyvodit, že jí vadil Priorix, na který měla reakci. Chci si být 100% jistá, že Infanrixem nevyvolám žádnou reakci.**

Při alergii pacienta na vaječný bílek nelze aplikovat vakcíny se stopami vaječných proteinů, které jsou zbytkem při získávání vakcinálního viru při kultivaci na kuřecích embryích. Jde o vakcíny: MMR, proti klíšťové encefalitidě, sezonní chřipce a žluté zimnici. Na základě poznatků u pacientů s alergií na bílkovinu kravského mléka může proběhnout očkování bez zvláštních opatření a postupů. SPC jak Infanrixu, tak Infanrix hexa neuvádí kontraindikaci podání vakcíny u přecitlivělosti na vaječnou bílkovinu.

**Je vhodnější podat dítěti s febrilní reakcí po očkování v 9 týdnech věku paracetamol, nebo ibuprofen?**

Preventivně podaný paracetamol by mohl ovlivnit výši protilátek po očkování. Toto by nemělo platit, pokud se podá již na vzniklou teplotu. Doporučuji postupovat takto: při teplotě do 38 °C bez antipyretik, při teplotě vyšší volit ibuprofen.

**Chtěla bych se zeptat na interval mezi očkováním Synagisem a Infanrixem hexa, event. Prevenarem 13. Mám ve své ambulanci nedonošené dítě, kterému je podáván Synagis, a rodiče mimo Infanrix hexa chtějí očkování Prevenarem 13,**

**přičemž neurolog vyžaduje rozložené dávkování a nekombinovat vakcíny v jeden den.**

Preparát Synagis nemá v kontraindikacích uvedenou aktivní imunizaci. Jedná se o monoklonální protilátku získanou DNA technologií k prevenci onemocnění dýchacích cest vyvolaných RS virem. V SPC je uvedeno, že nebyla prokázána interakce s běžnými dětskými vakcínami, včetně očkování proti chřipce. Nebyl ani pozorován vzestup jiných nežádoucích účinků u očkovanych dětí. Také v dalších odborných zdrojích není uvedena ani nutnost dodržovat odstup od podání Synagisu k očkování. Podání Synagisu nebude ovlivňovat tvorbu protilátek. Pro tuto konkrétní situaci bych doporučil očkovat podle požadavku neurologa – hexavakcínu a poté s odstupem nejméně 14 dní Prevenar 13. Je to i z toho důvodu, že nelze předvídat vývoj základního onemocnění, a to ani bez vakcinace. Ještě bych doporučil, aby vakcinace byla provedena v polovině doby od podání jednotlivých dávek Synagisu, který se má podávat v měsíčním intervalu.

**Mám v péči 4letého chlapce, jemuž byl aplikován Priorix: 1. dávka 27. 7. 2011, 2. dávka 14. 5. 2012 (přeočkování za 8,5 měsíce z důvodu časté nemocnosti). Chlapec navštěvuje alergologickou poradnu, kde byly zjišťovány protilátky se závěrem: průkaz Ab anti-parotitis epidemica IgG Elisa negativní, neprokázali jsme anamnestické protilátky.**

Pokud jste nechala vyšetřit i protilátky proti spalničkám a rubeole a tyto byly pozitivní, je to důkaz, že dítě na vakcínu reagovalo. V případě parotitidy záleží na citlivosti použité laboratorní metody. Také je třeba vzít v úvahu, že mimo humorální imunitu bývá navozena ještě imunita celulární, která bude dítě chránit i při negativním výsledku sérových protilátek. Proto bych dítě neočkval dalšími dávkami, ale pokud budete provádět v budoucnu u dítěte odběr krve, doporučuji požádat o vyšetření protilátek proti

příušnicím v Národní referenční laboratoři pro zarděnky, spalničky, parotitidu a parvovirus B 19 Státního zdravotního ústavu v Praze.

■  
**Patřím mezi osoby netvořící dostatečné množství protilátek po očkování proti hepatitidě B. Po základním očkování jsem měla jednu dávku navíc, následně jsem byla při poklesu protilátek dvakrát po asi 2 letech přeočkována jednou dávkou. Potom jsem ale byla sedm let na mateřské dovolené (těhotná nebo kojící) a očkování bylo přerušeno. Po mateřské dovolené následovalo jedno přeočkování (Engerix-B), po něm byla hladina protilátek 84 mIU/ml, při kontrole po 17 měsících ale opět jen 6 mIU/ml. Chtěla bych se proto zeptat, jak dále postupovat. Měla bych být přeočkována opět pouze jednou dávkou s následnou kontrolou protilátek? Nebo je možné, že po sedmiletém období bez přeočkování již vymizel efekt původního základního očkování a měla bych být očkována opět třemi dávkami?**

Na očkování reagujete a opakovaně jste již byla očkována. Ochrana proti nákaze VHB je záležitostí nejen hladiny protilátek, ale i záležitostí buněčné imunity. Setkání s virem hepatitidy B bude fungovat jako booster dávka. Tedy není třeba znovu očkovat v celém cyklu. Na druhou stranu, pokud by vám to přineslo větší klid při práci, můžete se nechat naočkovat jednou dávkou. Pro vaši informaci, existuje očkovací látka Fendrix, která se používá u non-respondérů, např. u pacientů v pravidelné hemodialyzační léčbě. Obsahuje adjuvans, které zajišťuje lepší protilátkovou

odpověď. Z hlediska bezpečnosti práce je dobré nespolehat se jen na očkování proti žloutence typu B, protože krví se přenáší i další krví přenosné nákazy jako např. virová hepatitida C. Doporučuje se proto dodržovat při ošetřování pacientů především režimová opatření a bariérové postupy a očkování považovat za pojistku.

■  
**Dítě po 3. dávce hexavakcíny a Synflorixu mělo 5 dní horečku. Při přeočkování hexavakcínou do 18. měsíce doporučujete podat antihistaminikum před očkováním a po očkování, nebo ještě jiná opatření?**

V uvedeném případě, pokud není důvodné podezření na alergickou reakci po očkování, doporučuji antihistaminikum nepodávat. Zde by bylo asi na místě monitorovat teplotu v době očkování, ale nedávat antipyretika při teplotě do 38 °C. Dalším faktorem je dobrý klinický stav dítěte v den očkování. Je možné, že teploty při posledním očkování byly v souvislosti se simultánním podáním dvou vakcín, a tedy vyššího množství antigenu. Vycházím z toho, že nyní bude podáno menší množství antigenu.

■  
**Dítě narozené 10. 1. 2014 s těžkou perinatální asfyxií, matka HBsAg pozitivní, sledovaná v IKEM. První dávka Engerixu podána 11. 1. 2014. Nebyl podán Hepatect. Prosím o radu, jak pokračovat s vakcinací.**

Pokud není zvýšené riziko nákazy TBC v rodině a nebude-li jiná kontraindikace k zahájení pravidelného očkování, podá se

druhá dávka formou hexavakcíny, a to ve věku 6 týdnů dítěte. Dále se pokračuje 2. dávkou hexavakcíny ve věku 10 týdnů, 3. dávka hexavakcíny se podá ve věku 14 týdnů a poslední, 4. dávka, do konce 18. měsíce života, opět jako hexavakcína. Pokud by byl závažný důvod hexavakcínu nepodat, zvolte monovakcínu (Engerix B). Po ukončení očkování by měla být zkontrolována hladina protilátek anti-HBsAg (11.–19. měsíc života). Hepatec měl být aplikován jako první, do 24 hodin po narození dítěte.

■  
**Mám ve své péči 9měsíčního chlapce s těžkou atopickou dermatitidou. Byl očkován 3x Infanrixem hexa a 2x Prevenarem 13. Očkování jsem rozdělila pro febrilní reakce. Nyní mi bylo sděleno z alergologie, že má velmi silnou alergii na vaječný bílek – 5. třída a na kravské mléko – 2. třída. Prosím o doporučení dalšího postupu očkování. Priorix je tedy kontraindikován.**

Váš postup je správný, vzhledem k silné alergii na vaječný bílek doporučuji Priorixem neočkovat. V SPC vakcíny Priorix je upozornění na možnost, že vakcinální kmeny virů spalniček a příušnic, které se získávají reprodukci na kulturách buněk kuřecích embryí, mohou obsahovat stopy vaječných bílkovin. Další postup by byl podle vývoje základního onemocnění. Bohužel není v současné době alternativa bezpečné vakcíny v ČR k dispozici, a to ani ve formě monovakcín. V případě urgentní situace, např. kontaktu s nakažou, by bylo možné uvažovat o pasivní imunizaci normálním lidským imunoglobulinem.