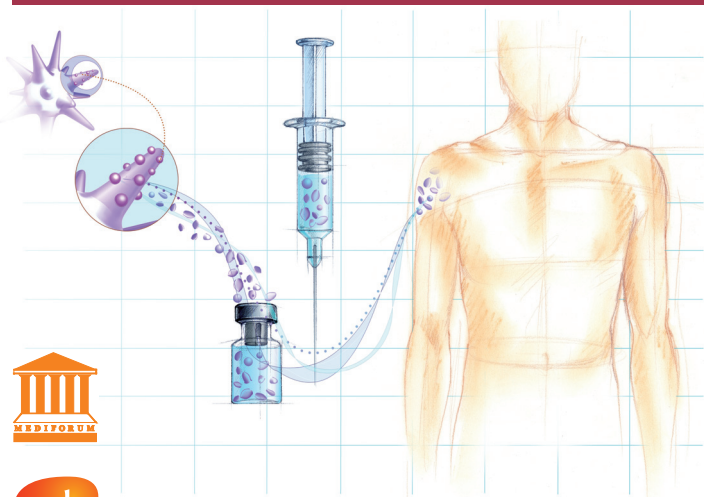


Jan Smetana, Pavel Kosina,  
Daniel Dražan

GRADA®

# Očkování v ordinaci gynekologa



GlaxoSmithKline



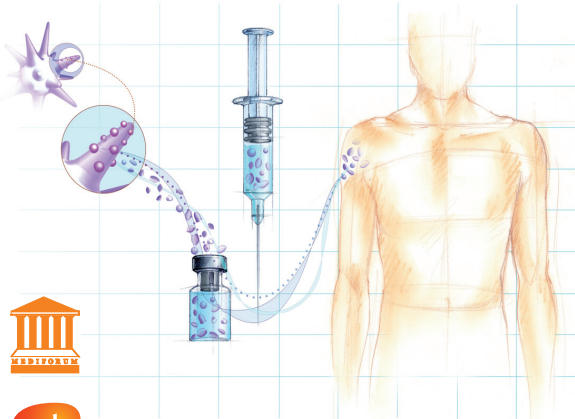




Jan Smetana, Pavel Kosina,  
Daniel Dražan



# Očkování v ordinaci gynekologa



GlaxoSmithKline

**Jan Smetana, Pavel Kosina, Daniel Dražan**  
**OČKOVÁNÍ V ORDINACI GYNEKOLOGA**

**Autoři:**

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany

Hradec Králové

MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

a Fakultní nemocnice Hradec Králové

MUDr. Daniel Dražan

Praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

**Recenzent:**

Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

© GlaxoSmithKline, s.r.o., 2009

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2009

***Pro společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., vyrobilo nakladatelství Grada Publishing, a.s.  
Vydání publikace podpořila společnost GlaxoSmithKline, s.r.o.***

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3799. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 48

1. vydání, Praha 2009

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

*Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.*

*Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.*

**ISBN 978-80-247-3325-8**

# Obsah

<b>1 HPV vakcinace – Praktická doporučení pro očkování</b>	<b>7</b>
1.1 Epidemiologie HPV infekce	7
1.2 Epidemiologie cervikálního karcinomu	8
1.3 Registrované vakcíny a jejich složení	9
1.4 Imunogenita a účinnost vakcinace	11
1.5 Praktické aspekty vakcinace, nestandardní situace	12
<b>2 Varicela (plané neštovice)</b>	<b>17</b>
<b>3 Vakcínami preventabilní infekce v prekoncepční a prenatalní péči</b>	<b>27</b>
3.1 Chřipka	32
3.2 Tetanus, diftérie, pertuse	33
3.3 Virové hepatitidy	35
3.4 Další infekce	39
3.5 Závěr	43



# 1 HPV vakcinace – Praktická doporučení pro očkování

*Jan Smetana*

HPV vakcinace je vysoce spolehlivou metodou ochrany proti HPV infekci a rozvoji cervikálního karcinomu. Jde o první očkování primárně zaměřené na prevenci vzniku nádorového onemocnění.

## 1.1 Epidemiologie HPV infekce

Prokázaným etiologickým činitelem karcinomu děložního hrdla jsou lidské papilomaviry (HPV). Jde o malé DNA viry. Existuje asi 120 humánních HPV typů, ze kterých přibližně 30 má vztah k genitální oblasti. Ty se rozdělují na tzv. vysoce rizikové = high risk = onkogenní (asi 18 typů HPV), z nichž nejvýznamnější jsou typy 16 a 18, které jsou dohromady zodpovědné za asi 70 % případů karcinomů děložního hrdla. Ostatních asi 12 HPV typů je označováno jako málo rizikové (low risk = neonkogenní), které nemají vztah k rozvoji onkologického onemocnění. Na pohlavních orgánech způsobují vznik venerických bradavic (condylomata accuminata). Hlavními zástupci jsou HPV typy 6 a 11.

HPV infekce je nákaza přenosná pohlavním stykem. Infekce je však možná i při sexuálních aktivitách bez pohlavního styku. Je označována jako nejčastější sexuálně přenosné onemocnění. Během života se s HPV infekcí setká asi 70–80 % žen. Riziko infekce prudce stoupá po zahájení sexuálního života. Nejvyšší prevalence je dosahována u žen mladších 25 let, u žen starších 35 let klesá a je kolem 5 %. Incidence HPV nákazy s věkem tedy postupně klesá, avšak současně roste riziko perzistence infekce, která je nezbytnou podmínkou rozvoje cervikálního karcinomu. U většiny infikovaných dochází k tzv. spontánní clearanci infekce, která u většiny (80–90 %) proběhne zpravidla do 2 let od nákazy, aniž by

muselo dojít k vytvoření ochrany proti reinfekci. Po tomto vymizení infekce tak může dojít k opětovné nákaze i stejným typem viru.

Životní cyklus HPV je omezen pouze na sliznici, nedochází k přestupu virů do krve (není virémie). Viry způsobují infekci bazálních buněk cervikálního epitelu, nezpůsobují smrt buněk a nedochází k rozvoji zánětlivých změn. Tím představuje přirozená HPV infekce pro imunitní systém pouze slabý signál, který vede k nízké imunitní reakci. Udává se, že po prodělané infekci nemá asi 50 % žen protilátkovou odpověď a u zbylých 50 % jsou hladiny protilátek v krvi nízké. Tyto nízké hladiny nepředstavují dostatečnou ochranu před opakovanou infekcí. Dosud nebyl určen nejnižší séroprotektivní titer protilátek chránící před infekcí.

Klíčovou roli v ochraně proti HPV infekci mají neutralizační protilátky obsažené v cervikovaginálním sekretu, které virus neutralizují a zabraňují jeho průniku do buněk. Vakcinace vyvolává tvorbu vysokých hladin sérových protilátek, které pronikají (transsudace/exsudace) do cervikovaginálního sekretu, kde brání infekci tím, že se váží na vnější obal viru a zabraňují jeho průniku do buněk epitelu. Byla prokázána korelace vysokých hladin protilátek v krvi s vysokou hladinou protilátek v cervikovaginálním sekretu. Lze také předpokládat, že vyšší hladiny postvakcinačních protilátek z dlouhodobého hlediska pravděpodobně znamenají i jejich dlouhodobější přetrvávání.

## 1.2 Epidemiologie cervikálního karcinomu

Karcinom děložního čípku je celosvětově druhou nejčastější rakovinou u žen po karcinomu prsu. Celosvětově se každoročně udává asi 500 000 nových případů a 250 000 úmrtí. V Evropské unii (EU) bývá ročně hlášeno kolem 31 000 nových případů a 14 000 úmrtí. V České republice je i přes zavedený cervikální screening každý rok diagnostikováno asi 1000 nových případů cervikálního karcinomu a téměř 400 žen zemře. Ve srovnání s ostatními zeměmi EU patří Česká republika mezi země s nejvyšší incidencí.

### 1.3 Registrované vakcíny a jejich složení

CERVARIX™ – bivalentní vakcína proti lidským papilomavirům [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná), výrobce GSK. Jedna dávka vakcíny (0,5 ml) obsahuje Papillomaviri humani typus 16 proteinum L1 20 mikrogramů, Papillomaviri humani typus 18 proteinum L1 20 mikrogramů. L1 proteiny jsou adjuvované na AS04 obsahující monofosforyllipid A a hydroxid hlinitý.

SILGARD™ – kvadrivalentní vakcína proti lidským papilomavirům [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná), výrobce MSD. Jedna dávka vakcíny (0,5 ml) obsahuje přibližně Papillomaviri humani typus 6 proteinum L1 20 mikrogramů, Papillomaviri humani typus 11 proteinum L1 40 mikrogramů, Papillomaviri humani typus 16 proteinum L1 40 mikrogramů, Papillomaviri humani typus 18 proteinum L1 20 mikrogramů.

L1 proteiny jsou v podobě neinfekčních viru-podobných částic (VLP – virus-like particles), vyrobených rekombinantní DNA-technologie za použití bakulovirového expresního systému u Cervarixu a kvasinek u Silgardu. Protože VLP neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se a vyvolat onemocnění.

**Indikace, základní vakcinační schémata:** Vakcína CERVARIX™ je určena k prevenci premaligních cervikálních lézí (cervikální dysplazie CIN 2/3) a cervikálního karcinomu, které jsou v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem typu 16 a 18 u dívek a žen ve věku 10–25 let.

Vakcína SILGARD™ je určena k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condylomata accuminata), které jsou v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem typu 6, 11, 16 a 18 u dívek a žen ve věku 9–26 let.

Základní vakcinační schéma se skládá ze 3 samostatných dávek aplikovaných ve schématu 0, 1 a 6 měsíců v případě Cervarixu a 0, 2 a 6 měsíců v případě Silgardu. Všechny tři dávky by měly být podány během jednoho roku. Doporučuje se dokončení třídávkového schématu vždy stejnou vakcínou od jednoho výrobce.

**Aplikace vakcín:** Při uchovávání může vakcína vypadat jako čirá tekutina s jemným bílým sedimentem. Před aplikací je nezbytné protřepat očkovací látku, aby vznikla bíle zakalená suspenze. Vakcína je určena k intramuskulárnímu podání do oblasti deltového svalu. Nesmí být aplikována intravaskulárně ani intradermálně. Údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici, proto se nedoporučuje.

**Kontraindikace:** Vakcína se nesmí aplikovat při akutním horečnatém onemocnění se středně těžkým nebo těžkým průběhem, akutním onemocnění různé etiologie se středně těžkým nebo těžkým průběhem, v období časně rekonvalescence (očkovat přibližně za 14 dnů po odeznění akutního infekčního onemocnění horních cest dýchacích), při výskytu závažných reakcí po předchozím podání vakcín (kolapsové stavy, křeče, hyperpyretické reakce apod.) a při výskytu hypersenzitivity na jakoukoli složku vakcín v anamnéze.

**Interakce:** Obě HPV vakcín lze podávat současně s kombinovanou posilovací (booster) vakcínou obsahující složku proti diftérii (d), tetanu (T) a pertusi [acelulární komponenta] (ap) s nebo bez složky proti poliomyelitidě [inaktivovaná] (IPV) (vakcín dTap, dTap-IPV). Při tomto simultánním podání nedošlo k významné negativní interferenci jednotlivých složek vakcín s protilátkovou odpovědí. Dále bylo sledováno simultánní podání Silgardu s vakcínou proti virové hepatitidě B (rekombinantní), kdy odpověď na HPV vakcínu nebyla ovlivněna. V případě anti-HBs protekce nedošlo ke změně, ale byl zaznamenán pokles průměrných geometrických titerů anti-HBs protilátek. Klinická významnost není známá. Současné podávání HPV vakcín s jinými vakcínami nebylo studováno.

**Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí reakce patří zarudnutí, otok a bolestivost v místě aplikace vakcín, z celkových účinků horečka ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), bolest hlavy a myalgie.

**Podmínky skladování:** Doba použitelnosti vakcín je 3 roky. Vakcín se skladují v chladničce při teplotě  $2^\circ\text{C}$  až  $8^\circ\text{C}$ , je nutné

je chránit před zmrznutím. Očkovací látka se ponechává v krabičce z důvodu ochrany před světlem. Po vyjmutí z chladničky se vakcíny musí aplikovat co nejdříve. Souhrn o přípravku (SPC) CERVARIX™ udává, že vakcína v jednodávkových baleních zůstává stabilní a může být podána i v případě, že byla uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C, nebo až jeden den při teplotě 25 °C až 37 °C. Tato prokázaná termostabilita by měla být využívána pouze v případech náhodného ponechání vakcíny mimo chladničku, nebo při opomenutí očkovaného, který vakcínu zakoupil v lékárně a do doby vakcinace ji neskladoval v chladničce při doporučené teplotě 2 °C až 8 °C.

## 1.4 Imunogenita a účinnost vakcinace

**Imunogenita:** HPV vakcíny vykazují velice dobrou imunogenitu a prakticky u všech očkovaných dochází k sérokonverzi. Po dokončení standardního vakcinačního schématu dosahují hladiny sérových protilátek v krátké době po aplikaci třetí dávky vrcholu (maxima 1 měsíc po poslední dávce). Během prvního roku dochází k jejich prudkému poklesu s následným vytvořením stabilní hladiny, tzv. plató fáze, kdy hladiny protilátek klesají jen velmi pomalu a zůstávají tak v čase na přibližně stejné úrovni. Tato úroveň několikanásobně převyšuje hladinu protilátek po přirozené infekci.

V případě vakcíny CERVARIX™ přetrvávají vysoké trvalé hladiny sérových protilátek a 100% séropozitivita proti HPV 16 a 18 po dobu až 7,3 let od očkování (data z r. 2009, dosud nejdelší sledování imunogenity u HPV vakcín).

U vakcíny SILGARD™ dochází k vytvoření vysokých setrvalých hladin sérových protilátek proti HPV 16 trvajících až 5 let po očkování. Hladina sérových protilátek proti HPV 18 klesá 5 let po očkování k úrovni hladin po přirozené infekci. Vzhledem k tomu, že se protilátky označují za klíčový faktor ochrany proti HPV, není

zcela jasné, jak se bude vyvíjet ochrana při jejich poklesu k úrovni po přirozené infekci, u části žen dokonce pod tuto hladinu. Dosud však u žádné vakcíny nebylo prokázáno prolomení protekce.

První mezinárodně prezentovaná data přímého srovnání obou dostupných HPV vakcín ukazují na vyšší imunitní odpověď u vakcíny Cervarix než u Silgardu. Tato odpověď je reprezentována vyššími dosaženými titry sérových protilátek a vyšším dosaženým množstvím paměťových B-buněk.

**Účinnost HPV vakcín:** Data z dlouhodobých klinických studií ukazují u vakcíny CERVARIX™ vysokou účinnost proti incidentním a perzistentním HPV infekcím, CIN1+ a CIN2+ lézím spojeným s HPV 16 a 18 až po dobu 6,4 let po očkování. Studie ukázaly, že tato vakcína poskytuje významnou zkříženou protekci proti CIN2+ lézím spojených s nevakcinálními onkogenními HPV typy. Jde především o HPV 45 a 31, které jsou třetím a čtvrtým nejvýznamnějším onkogenním typem a způsobují přibližně 10 % případů cervikálního karcinomu. Podle aktuálních dat dosahuje skupinová zkřížená ochrana proti CIN2+ u deseti nejčastějších nevakcinálních onkogenních HPV typů (HPV-31/33/35/39/45/51/52/56/58/59) 68,4 %. Tím tedy vakcína působí protektivně proti HPV typům způsobujícím kolem 80 % karcinomů děložního čípku.

Vakcína SILGARD™ vykazuje vysokou účinnost prevence onemocnění spojených s HPV typy 6, 11, 16 a 18 až po dobu 5 let po očkování. Vakcína poskytuje zkříženou protekci proti CIN2+ lézím spojených s nevakcinálním HPV typem 31. Zkřížená protekce proti HPV 45 nebyla prokázána. Skupinová zkřížená ochrana proti CIN2+ u nevakcinálních onkogenních HPV typů (HPV-31/33/35/39/45/51/52/56/58/59) dosahuje 32,5 %.

## 1.5 Praktické aspekty vakcinace, nestandardní situace

**Doba zahájení očkování:** Optimální doba pro očkování je před započtím sexuálního života (i nekoitálního). Obecně je doporu-

čována věková kategorie 12–14 let z důvodu pokrytí především rizikových skupin s časným zahájením sexuálního života a častějším střídáním sexuálních partnerů. Je zde vhodné volit individuální přístup. Očkování je však vhodné i pro starší ženy, které jsou již sexuálně aktivní.

**Vyšetření před očkováním:** Provádění jakéhokoli vyšetření (onkologická cytologie, kolposkopie) nebo HPV DNA testu před vakcinací není nutné.

**Očkování žen sexuálně aktivních:** Vakcinace je možná. Neovlivní však současnou infekci, proto účinnost, resp. efekt vakcinace může být nižší než u HPV naivních žen. Přesto je vakcinace indikovaná i u HPV-pozitivních žen. Provádění HPV DNA testace před vakcinací není nezbytné. Očkování má preventivní účinek, nemá terapeutický efekt.

**Očkování žen s abnormálním cytologickým nálezem nebo prekancerózou:** Očkování žen s výskytem abnormálního cytologického nálezu nebo ošetřenou prekancerózou v anamnéze je možné. Vakcína nebrání již probíhajícímu onemocnění (nemá léčebný efekt). Pacientku je vhodné poučit, že vakcinace má preventivní účinek. Jestliže tedy prekancerózní změny vymizí, bude žena tím, že je chráněna proti HPV infekci, chráněna i proti novému onkogennímu procesu.

**Screening cervikálního karcinomu:** Vakcinace nenahrazuje standardní cervikální screening. Ženy a dívky je nezbytné poučit o problematice HPV infekce a sexuálním chování s tím, že očkování nechrání proti všem HPV typům. U přibližně 20 % případů karcinomu není prevence vakcinací vyřešena. Obdobně screening není schopen pokrýt všechny prekancerózy a časná stadia karcinomu. Nejvhodnější je kombinace obou přístupů – očkování a současně prováděný pravidelný cervikální screening.

**Hormonální antikoncepce:** V klinických studiích sledování účinnosti očkování byly i ženy, které užívaly hormonální antikoncepci. Podle dostupných informací užívání hormonální antikoncepce v době vakcinace neovlivňuje účinnost vakcíny.

**Těhotenství:** Data o použití vakcíny během těhotenství jsou omezená, a proto se aplikace vakcíny těhotným nedoporučuje. Očkování by mělo být zahájeno až v době po ukončení těhotenství. V případě otěhotnění v průběhu vakcinačního schématu se doporučuje dokončení očkování až po ukončení těhotenství. Přerušeni těhotenství z důvodu podání vakcíny se neindikuje.

**Kojení:** Aplikace neživých vakcín kojícím ženám neovlivňuje bezpečnost kojení, není rizikem pro kojící matku ani pro kojence. Kojení neovlivňuje nepříznivě imunogenitu vakcín a není kontraindikací očkování. Aplikace HPV vakcín je u kojících žen možná. U vakcíny SILGARD™ byla bezpečnost u kojících žen prokázána. U vakcíny CERVARIX™ nebyla bezpečnost u kojících žen sledována, ale její bezpečnost se dá rovněž předpokládat.

**Vakcinace imunosuprimovaných osob:** Imunosuprese je stav narušené činnosti imunitního systému, který může být navozen onemocněním (HIV, leukémie, lymfomy, metabolické nemoci, polytraumata, rozsáhlé popáleniny apod.), imunosupresivní léčbou (kortikosteroidy, ozařování, chemoterapie), stavem po splenektomii nebo po transplantaci krvetvorných buněk apod. Očkování imunosuprimovaných patří na specializovaná pracoviště. Vždy je nutno individuálně posoudit závažnost postižení imunitního systému. Obecně lze u imunosuprimovaných osob podat všechny typy neživých vakcín (tedy i HPV vakcínu) podle standardních aplikačních schémat pouze s přihlédnutím k aktuálnímu zdravotnímu stavu a k obecným kontraindikacím. Vzhledem ke snížené výkonnosti imunitního systému však existuje riziko snížené odpovědi na vakcínu v porovnání s imunokompetentními osobami, a proto je nezbytné po očkování provést kontrolu postvakcinační imunity.

**Nedodržení vakcinačního schématu:** V běžné praxi se může stát, že standardní doporučovaná schémata nemohou být dodržena. Pak je nutné zvolit alternativní postup. Vakcinační schémata mají určitou variabilitu intervalů mezi jednotlivými dávkami. Aplikace dávky vakcíny s prodloužením intervalu mezi dávkami

většinou nevede k negativnímu ovlivnění imunitní odpovědi. Rozhodně se však nedoporučuje zkracování minimálních intervalů mezi dávkami vakcíny. Jestliže je nezbytné provést aplikaci vakcíny v delším nebo kratším intervalu, než je doporučeno, volíme raději interval delší. Kratší interval má vyšší riziko snížené imunitní odpovědi.

Při přerušení vakcinačního schématu je na místě snaha aplikovat následující dávku co nejbližší standardnímu vakcinačnímu schématu. Není nutné začínat schéma od začátku ani přidávat další dávku. Jestliže došlo k přerušení po první dávce, měla by být druhá aplikována co nejdříve a třetí s odstupem alespoň 12 týdnů. V případě přerušení schématu po druhé dávce by měla být třetí dávka aplikována co nejdříve. Jestliže je nezbytné vakcinační schéma zkrátit, je minimální doporučovaný interval mezi první a druhou dávkou 4 týdny, mezi druhou a třetí dávkou 12 týdnů.

**Přeočkování:** Nutnost aplikace posilovací dávky (přeočkování) nebyla dosud stanovena. Z pohledu možnosti přirozeného boosteru vyvolaného kontaktem s HPV infekcí není dostatek validních údajů podporujících jeho existenci.

**Doba trvání ochrany:** Délka ochrany není v současnosti přesně stanovena. Je dlouhodobá. Na základě matematických modelů se u vakcíny CERVARIX™ dá předpokládat dlouhodobá ochrana po dobu minimálně 20 let. Dlouhodobé studie budou postupně délku séroprotektce jednotlivých HPV vakcín upřesňovat.

**Kombinace HPV vakcín:** Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jeden typ HPV vakcíny, dokončily očkování stejnou vakcínou. Kombinace HPV vakcín se nedoporučuje pro výrazné odlišnosti ve složení obou vakcín.

V době vydání této publikace jsou HPV vakcíny v České republice dostupné na privátním trhu a jsou hrazené pacientem. Některé zdravotní pojišťovny přispívají na očkování proti karcinomu děložního čípku v rámci nadstandardních preventivních programů. HPV vakcinace není zavedena do plošného očkovacího kalendáře.



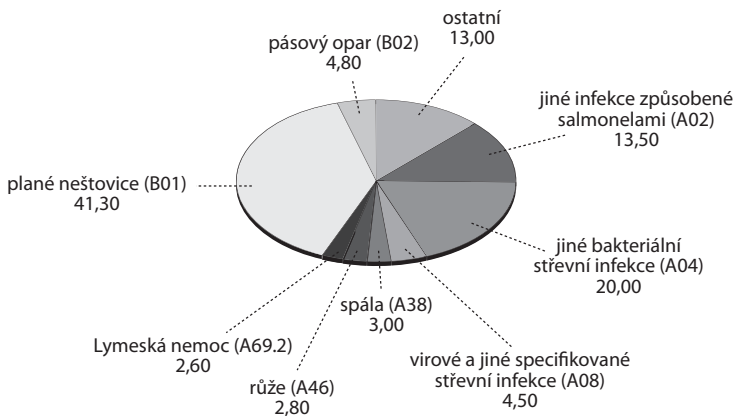
## 2 Varicela (plané neštovice)

*Pavel Kosina*

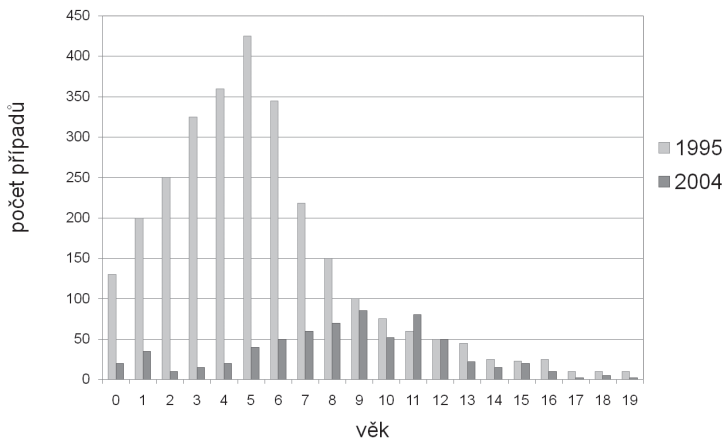
**Původce:** Herpesvirus *Varicella-herpes zoster* (VZV)

Varicela je vysoce nakažlivé exantémové onemocnění s více než 95% manifestností u vnímavých osob. **Inkubační doba onemocnění je 9–21 dnů.** Infekce se vyskytuje především v dětském věku, kdy nákazu prodělá asi 90 % dětí. Onemocnění zanechává trvalou imunitu a opakování klinické manifestace varicely je velmi vzácné. V dospělosti po reaktivaci perzistujícího viru ve spinálních gangliích se může projevit jako pásový opar, při kterém je exantém lokalizován v oblasti inervované z infikovaného ganglia.

**Epidemiologie:** V České republice obdobně jako ve státech, kde není plošná vakcinace, jsou plané neštovice nejčastějším infekčním onemocněním s více než 40 000 případy ročně (obr. 1). V zemích, které zavedly plošné očkování proti varicelle již v 90. letech 20. sto-



**Obr. 1** *Struktura hlášených infekčních onemocnění (2007)*



**Obr. 2** Incidence varicely po zavedení plošného očkování v USA (počet případů v tisících za rok)

letí, došlo k výraznému poklesu výskytu onemocnění a praktickému vymizení závažných průběhů varicely (obr. 2).

Z evropských států je plošné očkování uplatňováno např. v Německu, Řecku, Litvě a Lucembursku. Přestože úmrtnost na onemocnění je všeobecně nízká, u imunokompromitovaných dětí dosahuje 7–14 %, u těžce skupiny dospělých je to až 50 %. Nemocná osoba je zdrojem nákazy 24–48 hodin před výsevem vyrážky až do asi 5. dne po vzniku vyrážky. K přenosu nákazy dochází vzdušnou cestou, vzácně přímým kontaktem, proto nakažlivost pásového oparu je podstatně menší.

**Průběh onemocnění:** Onemocnění je u zdravých dětí charakterizováno výsevem makulopapulózního exantému, který se během několika hodin mění ve vezikuly, které se postupně zkalí a mění se v pustuly. Výsev probíhá ve vlnách nejčastěji v intervalu 2 až 4 dny a začíná zpravidla na trupu a ve vlasaté části hlavy. Typické

je postižení sliznic dutiny ústní. Eflorescence postupně zasychají a mění se v krusty. Běžnou součástí onemocnění jsou horečka, únava a nechutenství. V dospělém věku jsou klinické projevy obvykle více vyjádřeny a výskyt komplikací je častější (obr. 3). Nejzávažnější průběh je zaznamenáván u imunokompromitovaných osob s poruchou buněčné imunity, kde dochází k masivnímu postižení sliznic, kůže i vnitřních orgánů – hovoříme o **progresivní varicelle**.



**Obr. 3** Rozsáhlý výsev varicely u dospělé ženy

Mezi **nejčastější komplikace** varicely patří bakteriální superinfekce, pneumonie a postižení CNS – pod obrazem meningoencefalitidy nebo častěji cerebelární ataxie. Nejzávažnějším projevem streptokokových a stafylokokových kožních superinfekcí jsou nekrotizující fasciitidy a flegmony s možným rozvojem syndromu toxického šoku. Mezi méně časté komplikace patří trombocytopenie, konjunktivitida, artritida a nefritida. Podle lokalizace výsevu pásový opar bývá komplikován keratitidou, obrnou lícního nervu a dlouhodobě přetrvávajícími bolestmi v místě výsevu – hovoříme o tzv. **postherpetické neuralgii**.

Klinická manifestace onemocnění u **vnímavých gravidních žen** bývá více vyjádřena než u ostatní dospělé populace a výskyt komplikací – především varicelové pneumonie – postihuje až třetinu žen. Z pohledu plodu je podstatné, v které fázi gravidity budoucí matka onemocní. Při nákaze v 1. polovině gravidity může vzniknout v 0,5–1,5 % případů (podle gestačního stáří) tzv. **syndrom kongenitální varicely** s vrozenými vadami orgánových systémů plodu. Při onemocnění v posledních týdnech gravidity může dojít ke vzniku **neonatální varicely** s manifestací vyrážky u dítěte již při narození, nebo v prvním týdnu života. Onemocní-li matka v posledních 5 dnech před porodem nebo do 48 hodin po porodu, je průběh chorob u dítěte zvláště závažný, neboť nedochází již k přenosu transplacentárních protilátek. Závažné průběhy onemocnění jsou hlášeny i v časném kojeneckém věku. V naprosté většině případů je diagnóza stanovena na základě klinického obrazu, v úvahu připadá i sérologické vyšetření s průkazem **IgM protilátek proti VZV** při současné negativitě IgG. V případě reaktivace infekce virem VZV pod obrazem pásového oparu nedochází k virémii, a tedy ani k možnosti postižení plodu. Zajímavé ale je, že asi u 1,2 % dětí, které byly během nitroděložního vývoje ve druhém a třetím trimestru gravidity exponovány viru varicely, se v útlém dětském věku projeví pásový opar.

Prevence onemocnění varicelou u vnímavých osob je možná pasivní nebo aktivní imunizací.

**Aktivní imunizace:** U zdravých osob se využívá aktivní imunizace živou oslabenou vakcínou. Ve světě jsou dvě registrované očkovací látky: VARILRIX® – (výrobce GSK), která je dostupná i v České republice, a VARIVAX® (MSD). Dále existují kombinované vakcíny PRIORIX TETRA® (GSK) a PROQUAD® (MSD) – tetravakcíny obsahující imunizační složky proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím zaměřené na dětskou populaci. Ve Spojených státech amerických je k dispozici i vakcína proti herpes-zoster ZOSTAVAX® (MSD) určená populaci starší 50 let. Další vakcíny proti herpes-zoster jsou ve stadiu klinických studií.

V České republice používaná vakcína VARILRIX® je lyofilizovaný přípravek živého oslabeného viru varicella-zoster, kmene Oka, získaného replikací viru v tkáňové kultuře MRC5 lidských diploidních buněk. Vakcína se připraví rekonstitucí narůžovělého lyofilizátu a bezbarvého čirého rozpouštědla. Jedna dávka (0,5 ml) rekonstituované vakcíny obsahuje Virus varicellae vivum attenuatum  $\geq 10^{3,3}$  PFU (plaque-forming units).

Vakcína se podává subkutánně ve **dvoudávkovém schématu** u dětí od 9 měsíců věku s podáním druhé dávky obvykle v intervalu 6 týdnů až 3 měsíců, možné je ale podání i v delším časovém odstupu. Dříve doporučené jednodávkové schéma u dětí bylo revidováno pro postupně se objevující tzv. průlomové infekce narůstající s časovým odstupem od primovakcinace. U dětí nad 13 let a dospělých osob se imunizace provádí také dvěma dávkami, mezi nimiž je interval asi 6 týdnů, minimálně však 1 měsíc. Varilrix je určen pro subkutánní aplikaci, přednostně se podává do deltové oblasti. Vakcína se nepodává u pacientů se systémovou hypersenzitivitou na neomycin, u pacientů se závažnou imunosupresí a těhotným ženám. Pro podání v období kojení není dostatek údajů, proto ani v tomto období není doporučeno. Vakcína vyvolává krátkodobý útlum buňkami zprostředkované imunity a u přibližně 5 % vakcinovaných osob se může objevit papulovezikulární exantém 5.–12. den po očkování společně s některými dalšími příznaky (únava, bolesti hlavy atd.). Mezi další možné nežádoucí účinky

patří artralgie, myalgie, nauzea a otok v místě vpichu. Z praktického hlediska je třeba na tuto možnost upozornit, nicméně není třeba vyřazovat vakcinované jedince z běžné pracovní zátěže. Výjimku mohou tvořit osoby (zdravotníci) pracující s pacienty s výraznou poruchou buněčné imunity.

Několik prací v minulosti ukázalo, že podání vakcíny vnímavým osobám do 72 hodin, resp. až 5 dnů po expozici varicely zmírní průběh onemocnění, nebo dokonce zabrání jeho vzniku. Hovoříme o tzv. **postexpoziční profylaxi**, která je v současnosti doporučována a využívána především u imunokompetentních zdravých dospělých osob.

Z praktických důvodů lze za vnímavé považovat ty ženy, které si nejsou vědomy prodělaného onemocnění, a neexistuje o tom záznam ve zdravotnické dokumentaci. Po kontaktu s VZV dochází k imunitní odpovědi a vytvoření protilátek třídy IgG, které jsou považovány za známku protektivity. Vyšetřování těchto **IgG protilátek proti VZV** je plně indikované u exponovaných gravidních žen, které si nejsou vědomy prodělané choroby, a u exponovaných vnímavých žen s jakoukoliv poruchou imunity – ať v důsledku jiné choroby, nebo medikamentózně navozenou. V ostatních případech je to sice možné, ale finančně a organizačně nákladné, proto rutinní testování není obecně doporučováno. Případná pozitivita IgG proti VZV a následná vakcinace této ženy nepřináší medicínské problémy.

Očkování, jak již bylo zmíněno výše, **nelze aplikovat těhotným ženám**. Ostatní ženy je třeba upozornit na nevhodnost otěhotnění ještě 3 měsíce po vakcinaci (pozn.: poslední doporučení zkracují minimální interval na 1 měsíc). Pokud k němu přesto dojde, je žádoucí upozornit příslušného gynekologa na tuto skutečnost a těhotenství věnovat zvýšenou pozornost. Případná chybějící 2. dávka se pak nepodává, její doplnění je možné po porodu i ve značném časovém odstupu. Na druhé straně dosavadní sledování těhotných žen při probíhající vakcinaci neprokázalo zvýšený výskyt kongenitálních abnormalit nebo jiných vývojových odchylek plodu, takže přílišné obavy se zdají neopodstatněné. Z uvedených důvodů je více

než žádoucí, aby vnímavé ženy ve fertilním věku byly očkovány proti varicele s dostatečným časovým předstihem před možným těhotenstvím.

Podle dosavadních poznatků je očkování proti varicele možné kombinovat s dalšími neživými očkovacími látkami při dodržení aplikace do různých míst. U živých vakcín je vhodná buď simultánní aplikace, nebo čtyřtýdenní odstup.

Gynekologická ambulance je vhodným místem pro pátrání po vnímavých dívkách, resp. ženách, kterým by bylo vhodné současně s vysvětlením případných rizik očkování doporučit. Z praktického i medicínského hlediska se jeví nejméně problematické, aby na základě tohoto doporučení očkování provedl registrující praktický lékař nebo lékař ve specializované očkovací ambulanci, jejichž síť je v dnešní době již dostatečná. Jde v tomto případě o živou oslabenou vakcínu, jejíž aplikace vyžaduje zvýšenou pozornost na rozdíl od vakcín neživých (např. HPV). Nezbytné jsou **cílené dotazy** na nejrůznější formy imunosuprese (imunodeficity, užívání steroidů nebo i nízkých dávek cytostatik, např. metotrexátu), dokumentované poučení o nevhodnosti následného otěhotnění a ověření prodělaných infekčních onemocnění ve zdravotní dokumentaci. Pokud se k očkování rozhodne registrující gynekolog, musí vzít všechny tyto souvislosti v potaz, aby se nevystavil možným nepříjemnostem. Dalším aspektem je fakt, že v případě možné postvakcinační reakce charakteru exantému není vhodný „pobyt“ ve společných prostorách se séronegativními (vnímavými) gravidními ženami – v několika málo případech byl v minulosti zaznamenán přenos vakcinálního viru na tyto jedince. V dané situaci je třeba vakcinované ženy s projevy exantému poučit o předchozí telefonické informaci před návštěvou gynekologické ambulance.

Očkování bývá často spojeno s dalšími dotazy na výskyt pásového oparu v budoucnosti a trvání ochrany před onemocněním, na které se v současné době stále ještě hledá definitivní odpověď.

**Pasivní imunizace:** Vzhledem k finanční nákladnosti, krátkodobé ochraně a nemožnosti stoprocentně vyloučit přenos některých

infekčních onemocnění je pasivní imunoprofylaxe vyhrazena pro specifické indikace. Indikace podání pasivní imunoprofylaxe patří do rukou specializovanému pracovišti – nejčastěji infekčním a pediatrickým klinikám, resp. oddělením. Jak již bylo zmíněno, nezbytnou podmínkou je ověření stavu imunity u dané osoby (v gynekologické praxi jde především o gravidní ženy) se zjištěním **negativity IgG protilátek proti VZV**.

Současná doporučení u **gravidních séronegativních žen** signifikantně exponovaných planým neštovicím indikují podání hyperimunního globulinu v každém stadiu těhotenství, především ale do 20. týdne a v předporodním období. Hlavním důvodem je vysoké riziko komplikovaného průběhu varicely u těhotných (nejčastěji varicelová pneumonie) a zároveň snaha o snížení potenciálního rizika intrauterinního poškození plodu. V České republice je v současné době omezeně dostupný preparát VARITECT® (stav – září 2009). Nezbytné je podání hyperimunního globulinu nejpozději do 96 hodin po expozici, některé práce udávají efekt i po uplynutí tohoto intervalu. Účinnost je krátkodobá – nepřesahuje několik měsíců. Podle některých literárních zdrojů je alternativou při nedostupnosti hyperimunního globulinu podání intravenózních imunoglobulinů (IVIG). V zemích, kde není hyperimunní globulin dostupný, se vede diskuse o preventivním postexpozičním podávání virostatik (acikloviru), ale vzhledem k nedostatečným datům o bezpečnosti pro plod není toto obecně akceptováno. Pokud dojde ke klinické manifestaci varicely u těhotné, je léčba aciklovirem opodstatněná vzhledem k vysokému procentu závažných průběhů a komplikací onemocnění u této skupiny žen. Podání hyperimunního varicelového imunoglobulinu neovlivní průběh již propuklé varicely a jeho podání je v této indikaci neopodstatněné.

Samostatnou kapitolou je podání hyperimunního globulinu u novorozenců matek, které onemocněly varicelou v intervalu 2 dny před až 5 dní po porodu. Podání do 96 hodin po expozici signifikantně snižuje mortalitu i morbiditu novorozenců. V ostatních případech je nezbytné zahájit léčbu intravenózním aciklovirem.

## Literatura

1. ARNEDO-PENA, A., PUIG-BARBERA, J., AZNAR-ORNEGA, MA., et al. Varicella vaccine effectiveness during an outbreak in partially vaccinated population in Spain. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2006, 25(9), p. 774–778.
2. BONHOEFFER, J., BAER, G., MUEHLEISEN, B., et al. Prospective surveillance of hospitalizations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.*, 2005, 164, p. 366–370.
3. DREW, WL. Herpesviruses. In: WILSON, WR., SANDE, MA. *Current diagnosis and treatment in Infectious Diseases*. New York: Lange/Mc Graw-Hill, 2001, p. 404–406.
4. GERSON, AA. Varicella-zoster virus. In: FEIGIN, RD., CHERRY, JD., DEMMLER, GJ., KAPLAN, SL. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5<sup>th</sup> ed., Philadelphia: Saunders, 2004, 1962–1971.
5. HIDALGO-CARBALLA, A., SUAREZ-MIER, MP. Sudden unexpected death in a child with varicella causes by necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.*, 2006, 27(1), p. 93–96.
6. KOSINA, P., PLÍŠEK, S., DOSTÁL, V., MORÁVKOVÁ, M., ČERMÁK, P., et al. Invazivní streptokokové infekce. *Klin. Mikrobiol. Inf. Lék.*, 2007, 13(6), s. 220–224.
7. MAREŠOVÁ, V. Varicela, klinický průběh a možnosti prevence. *Vakcinologie*, 2007, 1(3), s. 122–129.
8. RENTIER, B., GERSHON, AA., and the members of the European Working Group on Varicella (EuroVar). Consensus: varicella vaccination of healthy children. A challenge for Europe. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004, 23(5), p. 379–389.
9. SAUERBREI, A., WUTZLER, P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med. Microbiol. Immunol.*, 2007, 196(2), p. 95–102. Epub 2006 Dec 16.

10. ZIEBOLD, CG., VON KRIES, R., LANG, R., WEIGL, J., SCHMITT, HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*, 2001, 108(5), p. 379.

### 3 Vakcínami preventabilní infekce v prekoncepční a prenatální péči

*Daniel Dražan*

Těhotenství je zcela unikátním šťastným obdobím života ženy, při kterém vzniká život nový. Péče o těhotnou ženu vyžaduje zvýšenou pozornost, při každé intervenci je třeba brát v úvahu přínos i rizika této intervence jak pro těhotnou ženu, tak pro plod. Při respektování zásady *primum non nocere* by každá indikovaná intervence měla být prospěšná pro oba životy, v nejhorším případě pro jeden prospěšná a druhý nepoškozující.

I pro vakcinologii je gravidita velmi specifickým obdobím z více pohledů. Správně indikovaná imunizace v prekoncepčním období nebo v graviditě nám umožňuje chránit jednou aplikací dva jedince. Vybraná vakcínami preventabilní onemocnění mají v gynekologii zvláštní význam. Pro některé infekce je gravidita rizikovým faktorem pro těžší průběh a komplikace (např. chřipka, varicela). Jiné infekce se mohou transplacentárně přenášet na plod a způsobit velmi závažné embryopatie nebo aborty (rubela, varicela). Další infekce mohou při perinatálním přenosu způsobit závažná onemocnění novorozence a kojence (varicela, HBV, HPV, tetanus). Správnou imunizací můžeme těmto komplikacím předcházet a chránit tak ženu, plod, novorozence i kojence.

Pro postnatální věk jsou důležité dva mechanismy ochrany mateřskou imunizací. Pro kojence je jeho matka nejtěsnějším kontaktem a při snížení rizika infekce matky její vakcinací výrazně snižujeme riziko přenosu infekce od ní na dítě (např. varicela, chřipka, pertuse), a to navíc ve věku, kdy ještě dítě nemůže být očkováno a často má vysoké riziko komplikací při získání infekce. Transplacentárním přenosem specifických IgG v posledních týdnech gravidity pasivně imunizujeme dítě a poskytujeme mu ochranu pro prvních několik měsíců života, tedy opět pro nejrizikovější věk, ve kterém často ještě nemůžeme imunizovat aktivně.

Na druhou stranu jakákoli léčba v graviditě, zejména pak v prvním trimestru, musí být jednoznačně odůvodněna a potenciální přínos vakcinace musí převyšovat možná rizika spojená s aplikací vakcíny. Jakákoli farmakologická léčba v graviditě je do určité míry problematická, protože z etických důvodů existuje jen málo studií zaměřených na bezpečnost v graviditě, což platí i pro očkovací látky. Nejrizikovějším obdobím je 1. trimestr, tedy období embryonální, ve kterém též dochází k vyšší incidenci spontánních abortů a časová souvislost vakcinace a abortu by mohla vrhat nepříznivé světlo na vakcíny, byť třeba neopodstatněné. V prvním trimestru se až na výjimky a nerozpoznané gravidity vakcinaci vyhýbáme.

Na druhou stranu v současné době není dostupná žádná očkovací látka, která by prokazatelně poškozovala plod, i když jsou některé vakcíny (živé) pro pouze teoretická rizika poškození plodu v těhotenství kontraindikované.

**Kontraindikace:** Některé z aspektů vakcinace jsou pro všechny vakcíny nebo jejich skupiny společné, a nejsou tedy u jednotlivých očkovacích látek znovu opakovány. Většina kontraindikací očkování vyplývá z reakcí na předchozí dávku vakcíny. Anafylaktická reakce po očkovací látce nebo její složce je kontraindikací dalších dávek. Tato kontraindikace je společná všem vakcínám. Například většina očkovacích látek proti chřipce se vyrábí na oplodněných slepičích vejcích, a jsou tedy u lidí s alergickou reakcí bezprostředního typu po vaječné bílkovině v anamnéze kontraindikovány. Při závažných poruchách imunity a v graviditě jsou kontraindikovány živé očkovací látky (tato pravidla neplatí bez výjimky). Neživé očkovací látky je možné v graviditě podat v závislosti na stupni rizika onemocnění. Kojení není kontraindikací žádné z běžně dostupných očkovacích látek, indikované vakcíny s kontraindikací v graviditě (MMR a zejména varicela) je vhodné doočkovat co nejdříve po porodu (i z důvodu ochrany neimunního novorozence).

**Nežádoucí účinky** jsou pro většinu očkovacích látek podobné a jsou velmi časté, převážná většina z nich je přechodného rázu.

Rozdělujeme je na nežádoucí účinky lokální (bolest, indurace, otok) a celkové (zejména horečka). Závažné nežádoucí účinky jsou naopak velmi vzácné a jejich souvislost s vakcinací často obtížně prokazatelná. Léčba nežádoucích reakcí je symptomatická.

Vakcinologie nezná termín maximální interval, při nedodržení (myšleno prodloužení) doporučeného intervalu mezi dávkami pouze doplníme chybějící dávku vakcíny. Nikdy se nezahajuje celé očkovací schéma, jak se u nás často mylně tvrdí i provádí. Na druhou stranu není možné podkročit minimální interval. Pokud k tomu dojde, poslední aplikovaná dávka se nepočítá a je třeba ji aplikovat znovu při dodržení dalšího alespoň minimálního intervalu od chybně aplikované dávky (je tolerovatelné podkročení minimálního intervalu o 4 dny). Dalšími nestandardními situacemi jsou nejistá vakcinace v minulosti a chybné předchozí podání vakcíny. Vakcína, která není jednoznačně dokumentována, se nepočítá. Jakákoli nižší než doporučená dávka vakcíny (tzv. frakcionovaná vakcinace) je chybnou aplikací a do dávkovacího schématu se tedy též nepočítá. Všechny níže uvedené vakcíny se aplikují intramuskulárně, kromě MMR a vakcíny proti varicelle, které se aplikují subkutánně. Problematická je intragluteální aplikace očkovacích látek, zejména v případě vakcíny proti virové hepatitidě B u dospělých může být imunogenita takto aplikované vakcíny suboptimální a dávka se nepočítá (v dospělosti se intramuskulární vakcíny aplikují do deltového svalu). Je možné očkovat současně jakékoli očkovací látky, ovšem do jiného aplikačního místa. Je možné očkovat v jakémkoli intervalu, kromě dvou živých očkovacích látek (MMR a varicela), ty je třeba aplikovat buď současně, nebo v minimálním intervalu 4 týdnů (z důvodů možné imunologické interference). Prevakcinační a postvakcinační serologické vyšetření se běžně neprovádí, pokud není u jednotlivých vakcín uvedeno jinak.

V tabulce 1 jsou uvedeny v České republice registrované a na trhu dostupné vakcíny s možností širokého využití v gynekologii.

**Tab. 1** V České republice registrované a na trhu dostupné vakcíny s možností širokého využití v gynekologii

Zkratka	Význam zkratky	Český, anglický a event. latinský název onemocnění nebo vyvolavatele		
TIV	trivalent influenza vaccine	chřipka	flu	influenza
TT	tetanový toxoid	tetanus		
Tdap	tetanový toxoid, difterický toxoid, acelulární pertuse	tetanus, záškrt, černý nebo dávný kašel	tetanus, diphtheria, whooping cough	tetanus, diphtheria, pertussis
HPV2	human papillomavirus, bivalentní	lidské papilomaviry	human papillomavirus	
HPV4	human papillomavirus, tetravalentní			
VV	varicella vaccine	plané neštovice	chickenpox	varicella
MMR	measels, mumps, rubella	spalničky, příušnice, zarděnky	measles, mumps, rubella (German measles)	parotitis, morbilli, rubella
PPSV23	23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína	pneumokok	pneumococcus	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
HepA	hepatitis A	virová hepatitida A	hepatitis A	hepatitis A
HepB	hepatitis B	virová hepatitida B	hepatitis B	hepatitis B
HepA/ HepB				
MCC	meningokok C – konjugovaná vakcína	meningokok C	group C meningococcus	<i>Neisseria meningitidis C</i>
TBEV	tick-born encephalitis vaccine	klíšťová encefalitida	tick-born encephalitis	

*Pozn.: Očkovací látky výrobce Sevapharma (Alteana a Trivivac) nejsou v současné době k dispozici, s obnovením výroby se počítá v roce 2010.*

Registrované očkovací látky	Držitel registrace	Indikace	Gravidita
Begrivac	Novartis Vaccines	většina populace, gravidita, všichni při zájmu, řada zdravotních a jiných faktorů	ano
Fluad	Novartis Vaccines		
Fluarix	GlaxoSmithKline		
Influvac	Solvay		
Vaxigrip	Sanofi Pasteur		
Alteana	Sevapharma	všichni	ano
Tetavax	Sanofi Pasteur		
Boostrix	GlaxoSmithKline	všichni místo TT, vhodné pro nejbližší kontakty kojenců	ano
Cervarix	GlaxoSmithKline	všechny ženy do 26 let	odložit, relativní kontraindikace
Silgard	Merck Sharp Dohme		
Varilrix	GlaxoSmithKline	všichni bez průkazu imunity	kontraindikace
Priorix	GlaxoSmithKline	všichni bez průkazu imunity	kontraindikace
Trivivac	Sevapharma		
Pneumo 23	Sanofi Pasteur	rizikové faktory, kouření	při přítomnosti rizikových faktorů
Havrix 1440 Monodose	GlaxoSmithKline	všichni při zájmu o ochranu, rizikové zdravotní a jiné faktory	po zvážení přínosu a rizika, relativní kontraindikace
Avaxim	Sanofi Pasteur		
Engerix 20 mcg	GlaxoSmithKline	všichni při zájmu o ochranu, rizikové zdravotní a jiné faktory	při přítomnosti rizikových faktorů
Twinrix Adult	GlaxoSmithKline	všichni při zájmu o ochranu, rizikové zdravotní a jiné faktory	po zvážení přínosu a rizika
Menjugate	Novartis Vaccines	při přítomnosti rizikových faktorů	při přítomnosti rizikových faktorů
NeisVac-C	Baxter		
Encepur pro dospělé	Novartis Vaccines	všichni při zájmu o ochranu, vhodná pro většinu populace	zvážení přínosu a rizika
FSME IMMUN 0,5	Baxter		

### 3.1 Chřipka

Chřipkou každoročně onemocní asi 10–15 % celosvětové populace a 250–500 tisíc lidí tomuto vysoce infekčnímu onemocnění podlehnou. Jen v České republice umírá každoročně na chřipku až 2000 lidí, převážná většina ve starším věku nad 60 let v případech sezonní chřipky. Ve vyspělých zemích včetně České republiky je chřipka nejčastější příčinou vakcínou preventabilního úmrtí. Riziko těžkého průběhu a komplikací zvyšuje celá řada faktorů, např. krajní věkové kategorie (malé děti a staří lidé), různá chronická onemocnění a pro obor gynekologie nejdůležitější rizikový faktor – gravidita. Podobné rizikové faktory kromě vysokého věku se uplatňují i u pandemické chřipky H1N1, u níž gravidita patří k nejvýznamnějším.

Chřipková vakcína (TIV – trivalent influenza vaccine) zaujímá v gynekologii velmi prominentní místo, protože je to jediná očkovací látka, která je určena k rutinnímu a plošnému používání v graviditě. Gravidita je významným rizikovým faktorem pro komplikace chřipky pro těhotnou ženu, a to platí jak pro chřipku sezonní, tak obzvláště pro pandemickou H1N1. Navíc očkováním gravidní ženy pasivně imunizujeme i plod a poskytujeme mu dvojnásobnou ochranu (snížení rizika přenosu infekce od matky a pasivní imunizace novorozence) na věkové období, pro které není žádná chřipková vakcína schválena (do 6 měsíců věku). K vakcinaci jsou indikovány všechny ženy, které budou během chřipkové sezony těhotné. Za nepřítomnosti jiných rizikových faktorů se očkuje od 2. trimestru, při přítomnosti dalších rizikových faktorů pro komplikace chřipky (např. astma, diabetes mellitus, kardiální onemocnění a mnoho dalších) je možné očkovat bez ohledu na stadium gravidity, tedy i v 1. trimestru. Kromě žen gravidních nebo jinak rizikových je možné očkovat kteroukoli ženu, která si přeje pro sebe a pro své blízké kontakty snížit riziko chřipky. Velmi vhodné je očkování matek malých dětí, čímž chráníme nejen ženy, ale i jejich děti s vyšším rizikem komplikovaného průběhu. Co

nejmasivnějším očkováním proti chřipce můžeme snížit cirkulaci chřipkového viru v populaci. Chřipková vakcína byla aplikována milionům gravidních žen a bezpečnost pro plod je jednoznačně prokázána.

Jedna dávka vakcíny se aplikuje každoročně na podzim nebo v zimě, optimálně před začátkem chřipkové sezony. Očkovat je možné začít, jakmile je k dispozici očkovací látka a očkuje se po celou dobu přítomnosti chřipkové aktivity v populaci (ukončení očkování během chřipkové sezony je chybné).

LAIV (live attenuated influenza vaccine) je živá intranazální chřipková vakcína, která je podobně jako ostatní živé očkovací látky v graviditě kontraindikována. Tato vakcína není v České republice dostupná.

## 3.2 Tetanus, diftérie, pertuse

Vakcíny: TT (tetanový toxoid), Td (tetanový + difterický toxoid), Tdap (tetanový + difterický toxoid + acelulární pertusové antigeny).

Potenciálně život ohrožující infekce tetanus a diftérie jsou v České republice díky vysoké proočkovanosti naprostou raritou. Očkování tetanovým toxoidem v 10- až 15letých intervalech je v České republice zavedenou praxí. Ve vyspělých zemích se převážně očkuje Td vakcínou, v posledních letech se z důvodu narůstající incidence pertuse zavádí vakcína Tdap (malá písmena ve zkratce značí nižší obsah antigenů ve srovnání s dětskými vakcínami). Tdap-IPV (inaktivovaná vakcína proti tetanu, diftérii, pertusi a dětské obrně) se v letošním roce (2009) dostala do českého národního imunizačního schématu pro adolescenty a Tdap vakcína se dostala na náš privátní trh. Tato nová očkovací látka si zasluhuje vyšší pozornost i ze strany gynekologů, protože řádnou protekcí žen proti pertusi je možné chránit nejzranitelnější věkovou skupinu kojenců, kteří jsou ještě příliš mladí na to, aby byli očkováni. Incidence pertuse narůstá z více různých důvodů,

z nichž jedním je vyhasínající imunita po vakcinaci. U dříve očkovaných větších dětí, adolescentů a dospělých infekce není příliš závažná a probíhá poměrně nespecificky jako dlouhotrvající kašel, mnoho těchto případů unikne nediagnostikováno. Největším potenciálním rizikem narůstající incidence pertuse je přenos na malé ještě neočkované kojence, pro něž může být život ohrožujícím onemocněním. I v České republice incidence pertuse prudce narůstá, v roce 2008 bylo hlášeno 767 případů, což odpovídá incidenci 7,4 na 100 000 obyvatel, věkově specifická incidence je nejvyšší ve věkové kategorii 10–14 let (asi 75,1 na 100 000), kojenci jsou hned na druhém místě. Lze předpokládat, že skutečný počet případů je mnohonásobně vyšší než počet hlášených případů. V posledních třech letech dva ještě neočkovaní kojenci v České republice na pertusi zemřeli. V celosvětovém měřítku dochází k desítkám milionů onemocnění a stovkám tisíc úmrtí každoročně, většina z nich u malých dětí v rozvojových zemích.

**Indikace:** Tetanový toxoid a jeho kombinace s difterickým toxoidem a pertusovými antigeny jsou indikovány k primovakcinaci i přeočkování proti těmto onemocněním. V České republice se v rutinní praxi používá v dospělém věku monovalentní tetanový toxoid. ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices – Poradní výbor pro imunizační postupy při americkém vládním Centru pro prevenci a kontrolu nemoci – CDC) používání monovalentního tetanového toxoidu nedoporučuje, v USA se využívají kombinované očkovací látky Td nebo Tdap.

Při absenci řádné primovakcinace (nebo její nedostatečné dokumentace) je třeba podat 3 dávky vakcíny, ve schématu 0, 1–2, 6–12 měsíců, přičemž Tdap může nahradit jednu (kteroukoli) dávku této série. Převážná většina žen v gynekologické péči má primovakcinaci úspěšně za sebou z dětského věku a potřebuje tedy 1 posilovací (booster) dávku vakcíny. Booster se aplikuje 1krát za 10–15 let všem dospělým, v případě překročení intervalu (pokud byl pacient řádně primovakcinován) se nikdy nedává vyšší počet dávek, pouze se doplní potřebná jedna dávka (současná praxe za-

hajování celého schématu při překročení doporučeného intervalu je chybná). Při zájmu očkovaného je možné tetanový toxoid nahradit v současnosti dostupnou Tdap vakcínou. Optimální způsob ochrany nejmenších kojenců proti pertusi je stále ještě předmětem odborných diskusí. Významnou součástí této prevence může být očkování ženy v prekoncepčním období, v graviditě nebo v bezprostředním postpartum období. Gravidita není kontraindikací vakcinace tetanovým toxoidem nebo kombinovanými vakcínami. Pokud byla těhotná žena očkována proti tetanu před více než 15 lety, je indikován k podání TT, Td nebo Tdap ve 2. nebo 3. trimestru. Pokud se žena neočekuje v graviditě, je indikována k aplikaci Tdap v bezprostředním postpartum období. Pokud byla očkována před méně než 10 lety, je vhodné podat Tdap vakcínu bezprostředně po porodu. Navíc jsou k aplikaci Tdap vakcíny indikovány všechny blízké kontakty kojenců (do 12 měsíců) a veškerý zdravotnický personál, pokud uplynuly více než 2 roky od předchozí dávky tetanového toxoidu (ani kratší interval není kontraindikací).

**Kontraindikace:** Absolutní kontraindikací Tdap vakcíny je anamnéza encefalopatie (kóma, porucha vědomí, prolongované křeče) bez jiné identifikovatelné příčiny během 7 dnů po předchozí dávce DTP, DTPa nebo Tdap. Relativními kontraindikacemi vakcín obsahujících tetanový toxoid je Guillainův-Barrého syndrom (GBS) během 6 týdnů po předchozí dávce tetanového toxoidu (tato situace je velmi vzácná) a hypersenzitivní reakce artuského typu po předchozí dávce. V tomto případě je třeba dodržet alespoň 10 let od předchozí dávky. Progresivní nebo nestabilizovaná neurologická porucha, nekontrolované křeče nebo progresivní encefalopatie jsou rovněž kontraindikacemi do doby nasazení léčby a stabilizace stavu.

### 3.3 Virové hepatitidy

Virové hepatitidy představují významný zdravotní problém ve vyspělém i rozvojovém světě. Hepatotropní viry jsou heterogenní

skupinou infekčních agens způsobujících podobná klinická onemocnění. Vakcínami preventabilní jsou hepatitida A a hepatitida B, do širší skupiny preventabilních virových hepatitid je možné řadit i varicelu a rubelu.

## Hepatitida A

Hepatitida A (HAV) má celosvětově nejvyšší prevalenci ze všech hepatotropních virů a způsobuje většinu akutních hepatitid. Jde o vysoce infekční RNA virus přenášený fekálně-orální cestou, jen zcela výjimečně parenterálně, s inkubační dobou 15–50 dní. Virus se nepřenáší pohlavně ani perinatálně, nezpůsobuje chronickou infekci a fulminantní průběh onemocnění je velmi vzácný. HAV infekce je celosvětově rozšířená s nejvyšší prevalencí v rozvojových zemích. V České republice klesala v předchozích letech incidence hepatitidy A postupně až na rekordně nízkou hodnotu méně než 1 na 100 000 v roce 2004, při epidemii v roce 2008 se vyšplhala na více než 16 na 100 000 (více než 1600 případů). Skutečná incidence při započítání asymptomatických případů bude až řádově vyšší. Nejvyšší incidence infekce je u malých dětí, ale právě v této věkové skupině probíhá často mírně až asymptomaticky. Séroprevalence ve vyspělých zemích stoupá s narůstajícím věkem, ve věkové skupině nad 50 let je více než 50% [4]. Smrtnost infekce se pohybuje kolem 0,5 % a též narůstá s věkem – ve věkové skupině nad 50 let se blíží 2 %.

Nejčastějším zdrojem infekce je dítě s asymptomatickou nebo nerozpoznanou infekcí a kontaminovaná voda nebo potrava. Hepatitida A nemá žádné speciální aspekty pro gynekologii – gravidita nezvyšuje riziko získání ani těžšího průběhu pro těhotnou ženu, virus nepoškozuje plod ani novorozence.

**Indikace:** Vakcína HepA je indikována pro kohokoliv, kdo chce pro sebe snížit riziko této infekce, dále při některých zdravotních nebo jiných stavech zvyšujících riziko získání nebo těžkého průběhu HAV infekce. HepA vakcína se podává v 1 dávce. Pro dlouhodobou

protekcí je nezbytné aplikovat ještě jednu přeočkovací dávku v minimálním intervalu 6 měsíců. Při překročení doporučeného intervalu stačí doplnit chybějící dávku, bez sérologických vyšetření. První dávka je vysoce imunogenní a imunita většinou přetrvává dlouho. Imunologická paměť zajišťuje protekcí po mnoha letech od přeočkovací dávky. Prevakcinační sérologie pro mladé ženy nemá význam, ekonomicky výhodné může být prevakcinační vyšetření anti-HAV protilátek ve věkové skupině nad 50 let s vysokou prevalencí séropozitivity. Postvakcinační vyšetření protilátek není indikováno.

**Kontraindikace:** Vakcína nemá žádné specifické kontraindikace, bezpečnost pro plod ale nebyla stanovena, a i když je riziko poškození plodu spíše jen teoretické, v graviditě je možné podat vakcínu jen po pečlivém zvážení potenciálního přínosu a rizika (např. cestování do hyperendemické oblasti).

## Hepatitis B

Hepatitis B (HBV) se od HAV odlišuje v mnoha aspektech. Z epidemiologického hlediska je důležitý parenterální, sexuální a perinatální přenos a dlouhá inkubační doba (60–180 dní), z hlediska klinického možnost nosičství, chronické infekce i fulminantního průběhu. Celosvětově se odhaduje 400 milionů chronicky infikovaných, opět s převahou v rozvojových zemích Asie a Afriky, s vysokou prevalencí i ve východní Evropě. V České republice má incidence akutní hepatitidy B klesající trend z asi 3000 případů ročně v 70. letech minulého století na zhruba 300 případů ročně v posledních letech. Poslední prevalence chronické infekce se uvádí 0,6 % (60 000 lidí). Chronická infekce HBV virem je důležitou příčinou jaterní morbidity i mortality, může vyústit v jaterní cirhózu, jaterní selhání a hepatocelulární karcinom. Asi 25 % chronických nosičů ponese v budoucnosti závažné následky HBV infekce.

Hepatitis B má v gynekologii zvláštní význam. Riziko rozvoje chronické infekce je nepřímě úměrné věku získání infekce, proto jsou velmi důležité všechny strategie vedoucí k snížení rizika získá-

ní infekce v dětském věku (včetně správné gynekologické péče prekoncepčně i v graviditě). Vertikální přenos na novorozence (během porodu) není sice nejčastější příčinou získání HBV infekce, ale infekce takto získaná v největším procentu přechází do chronicity. Pro srovnání riziko chronické infekce pro infikovaného kojence je 90%, pro dospělého 2%. Výsledek vyšetření gravidní ženy na HBsAg ovlivňuje způsob prevence HBV infekce u novorozence a kojence.

**Indikace:** V České republice se plošně očkují nově narozené děti a 12leté děti od roku 2001. V dnešní době všechny dívky, které jsou přebírány gynekology, by měly být očkovány proti HBV. HepB vakcínou je možné očkovat všechny ženy, které se chtějí před touto infekcí chránit. Dalšími speciálními indikacemi jsou zdravotní, behaviorální a profesionální faktory, které zvyšují riziko získání HBV. Pro aplikaci v gynekologii mohou být významné indikace pro sexuálně aktivní osoby žijící mimo oboustranně monogamní vztah (více než 1 sexuální partner v posledním půlroce), ženy s pohlavně přenosnými chorobami, veškerý zdravotnický personál s kontaktem s krví nebo jinými tělesnými tekutinami, intravenózní narkomani aj.

Prevakcinační sérologické vyšetření je při nízké prevalenci HBsAg pozitivity v běžné populaci zbytečné. V některých rizikových situacích je indikováno postvakcinační sérologické vyšetření, v běžné populaci též nemá význam.

Vakcína se aplikuje intramuskulárně ve 3 dávkách ve schématu 0, 1, 6 měsíců, alternativně 0, 2, 4 nebo 0, 1, 4 měsíce. Mezi 1. a 2. dávkou musí být minimální interval 4 týdny, mezi 2. a 3. dávkou 8 týdnů, mezi 1. a 3. dávkou 16 týdnů. Tyto minimální intervaly není možné podkročit, naopak při prodloužení doporučeného intervalu se schéma doočkuje potřebným počtem dávek (1 nebo 2), nikdy se nezačíná celé schéma od začátku (prodloužení intervalu může být dokonce více imunogenní než doporučené schéma, ale zbytečně oddaluje potřebnou imunitu).

Vakcína nemá žádnou specifickou kontraindikaci.

## Kombinovaná vakcinace HepA/HepB

Výhodnou alternativou současné vakcinace HepA i HepB vakcíny je kombinovaná očkovací látka TWINRIX® (GSK) proti oběma hepatitidám. Základní očkovací schéma je stejné jako u HepB vakcíny (0–1–6 měsíců), minimální interval mezi 1. a 2. dávkou je 4 týdny, mezi 2. a 3. dávkou 5 měsíců. Alternativním je 4dávkové zkrácené schéma s aplikací ve dnech 0, 7, 21–30 a booster dávkou za 12 měsíců (aplikovatelné zejména pro cestovatele).

## 3.4 Další infekce

### Vakcína HPV

HPV vakcína má pro gynekologii zvláštní význam a je jí proto věnována samostatná kapitola této publikace (kap. 1).

### Varicela

Varicela je po vyřešení problému zarděnek v současné době nejdůležitější vakcínou preventabilních infekcí s možnými závažnými následky pro plod a novorozence, a je jí proto věnována zvláštní kapitola této publikace (kap. 2).

### Herpes zoster

Zoster vakcína není indikována pro mladé dospělé, nemá tedy pro prekoncepční a prenatalní péči význam, navíc v České republice zatím není dostupná.

## MMR vakcína (measles – morbilli, mumps – parotitis, rubella)

Spalničky (morbilli) jsou celosvětově jednou z nejčastějších příčin vakcínou preventabilního úmrtí u dětí, při globální proočkovanosti kolem 70 % umírá v rozvojových zemích na toto onemocnění každoročně 800 000 dětí, ale i ve vyspělých státech Evropy není problém spalniček zatím vyřešen (v roce 2003 bylo v Evropě zaznamenáno téměř 30 000 případů). V České republice jsou spalničky zcela ojedinělé, v posledních 2 letech byly zaznamenány 2 případy ročně, ještě v roce 2003 bylo hlášeno 30 případů. Parotitidu lze i při dnešní vysoké proočkovanosti považovat za běžné onemocnění. V České republice proběhla v roce 2006 epidemie s více než 5000 případy, i v jiných vyspělých zemích nejsou epidemie parotitidy vzácností. Pro gynekologii má z těchto tří onemocnění největší význam rubela, která při infekci matky v prvním trimestru ve vysoké frekvenci závažně postihuje plod (CRS – congenital rubella syndrome). Při vysoké dlouhodobé proočkovanosti české populace přestaly být zarděnky v České republice problémem, ale ještě v roce 2002 bylo u nás hlášeno přes 3000 případů. V posledních letech jde o jednotlivá onemocnění, naposledy v roce 2008 bylo hlášeno 14 případů. Parotitida a spalničky nemají žádná specifika pro graviditu, gravidita nezvyšuje riziko mateřských komplikací a infekce nepůsobují embryopatie ani novorozenecká onemocnění.

V gynekologické prekoncepční péči by měla mít každá žena průkaz imunity vůči těmto onemocněním, zejména proti zarděnkám. Za průkaz imunity je možno považovat lékařem diagnostikovanou dokumentovanou infekci v anamnéze, dokumentovanou vakcinaci nebo sérologický průkaz. V České republice jsou teoreticky očkované všechny ženy ročníku 1970 a mladší. Ročník narození ale v případě prekoncepční a prenatální péče není možné považovat za průkaz imunity. Při absenci průkazu je třeba ověřit imunitu sérologicky a v případě prekoncepční péče při negativním výsledku doočkovat. Alternativně je možné očkovat i bez sérologického ověření imunity. V optimálním případě by neměly být

žádné gravidní ženy bez průkazu imunity. Pokud ovšem k této situaci přesto dojde, měla by se co nejdříve imunita sérologicky ověřit a v případě negativního výsledku by se měla žena doočkovat v bezprostředním postpartum období jednou dávkou MMR vakcíny. 2. dávka je indikována pro zdravotnický personál a při cestování nebo při epidemiích (při epidemii parotitidy). V případě rubely je ve všech situacích dostačující 1 dávka vakcíny.

**Kontraindikace:** MMR je jako živá očkovací látka v těhotenství kontraindikována a před očkováním by měla být žena poučena, že by neměla otěhotnět nejméně 1 měsíc po vakcinaci. Riziko pro plod je ovšem pouze teoretické a dřívější otěhotnění či chybná aplikace během těhotenství (např. ještě nepoznaného) nejsou indikacemi umělého přerušení těhotenství ani žádných speciálních laboratorních vyšetření. Žena by v tomto případě měla být poučena o potenciálních rizicích vakcíny pro plod. Kromě gravidity jsou další společnou kontraindikací pro živé očkovací látky těžké imunodeficitní stavy, relativní kontraindikací je recentní aplikace krevních produktů, které mohou přítomností protilátek interferovat s imunogenitou vakcíny. Relativní kontraindikací specifickou pro MMR vakcínu je trombocytopenie z důvodu možné exacerbace onemocnění vakcínou.

## 23valentní polysacharidová pneumokoková vakcína – PPSV23

Pneumokoky patří k nejdůležitějším bakteriálním původcům komunitně získané pneumonie, bakterémie a meningitidy u dospělých a v celosvětovém měřítku je nejdůležitější bakteriální příčinou úmrtí u malých dětí a starých lidí. Pneumokokové vakcíny nejsou určeny k rutinní vakcinaci mladých dospělých, nicméně celá řada různých chronických onemocnění je indikací k vakcinaci PPSV23. V posledním roce se indikace velmi významně rozšířila o asthma bronchiale a kuřáctví (doporučení ACIP). Vakcína se ve většině situací aplikuje v 1 dávce a nemá žádnou specifickou kontraindikaci. Kromě i.m. aplikace je možné ji podat i subkutánně.

## Meningokoková vakcína

U nás jediná očkovací látka proti meningokokům určená k širšímu používání je konjugovaná MenC vakcína. V dospělém věku se rutinně neočkuje, v gynekologii je možné ji na žádost aplikovat zdravým adolescentkám. I pro meningokokovou vakcínu existují specifické zdravotní indikace (anatomická nebo funkční asplenie, deficit terminálních složek komplementu). Při cestování do endemických oblastí se používá polysacharidová A+C vakcína. Existují i 4valentní polysacharidová i konjugovaná vakcína, které jsou ale v České republice nedostupné.

## Klíšťová encefalitida

Česká republika patří k zemím s nejvyšší incidencí této virové neuroinfekce v Evropě (až 1000 diagnostikovaných případů ročně). Infekci je možno získat v kterémkoli věku, k většině případů dochází u dospělých. Riziko závažného průběhu a trvalých následků je vyšší u dospělých a s věkem se zvyšuje. Klíšťová encefalitida nemá žádné speciální aplikace pro gynekologii, pasivní imunizace kojenců očkováním žen v prekoncepčním péči má minimální význam vzhledem k velmi nízké incidenci tohoto onemocnění v kojeneckém věku. Nicméně vakcína je určena pro široké užívání a je možné očkovat kteroukoli ženu, která si přeje pro sebe snížit (téměř eliminovat) riziko získání klíšťové encefalitidy. Základní očkování se provádí 3 dávkami ve schématu 0, 1–3 a 5–12 měsíců po druhé dávce, první booster se dává po 3 letech, další přeočkování u mladých dospělých v 3–5letých intervalech. Při nedodržení doporučeného intervalu je třeba co nejdříve doplnit chybějící dávku. Vakcína není indikována v graviditě, potřebné dávky se doplní po ukončení těhotenství.

Vakcína nemá žádné specifické kontraindikace.

### 3.5 Závěr

Vakcinace je nejdůležitějším nástrojem prevence infekčních onemocnění a tradičně je v masivním měřítku bohužel využívána jen v oboru praktického lékařství pro děti a dorost, v oboru epidemiologie a infekční lékařství a v menší míře v praktickém lékařství pro dospělé. Rutinní využívání vakcinace poskytovateli zdravotní péče v řadě dalších lékařských oborů, mezi nimiž prominentní úlohu zaujímá gynekologie/porodnictví, může vést k výraznému zlepšení imunního stavu naší populace a následně ke snížení incidence a komplikací vakcínami preventabilních infekcí ve všech věkových kategoriích.

### Literatura

1. Nelson Textbook of Pediatrics, 18<sup>th</sup> Online Edition.
2. MMWR, Recommended Adult Immunization Schedule – United States, 2009 (dostupné z <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5753-Immunization.pdf>).
3. MMWR, Recommendations and Reports, May 19, 2006/55(RR07), p. 1–23, Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (dostupné z <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5507a1.htm>).
4. CHLÍBEK, R., ČEČETKOVÁ, B., SMETANA, J., PRYMULA, R., KOHL, I. Séroprevalence protilátek proti viru hepatitidy A, viru hepatitidy B u nevakcinované dospělé populace starší 40 let. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 2006, 55(3), s. 99–104.
5. FRED POORAD, F., SAAB, S., NANCY, MPH., REAU, S. From Medscape CME Gastroenterology, Ongoing Challenges in Hepatitis B: Addressing Real-World Issues (dostupné z [http://cme.medscape.com/viewarticle/705728\\_transcript](http://cme.medscape.com/viewarticle/705728_transcript)).

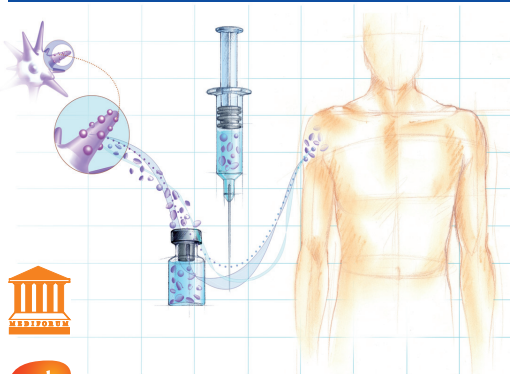
6. Weekly epidemiological record, Relevé épidémiologique hebdomadaire, 28 JANUARY 2005, 80th YEAR/28 JANVIER 2005, 80e ANNÉE, No. 4, 2005, 80, p. 29–40 (dostupné z [http://www.who.int/immunization/topics/wer8004pertussis\\_Jan\\_2005.pdf](http://www.who.int/immunization/topics/wer8004pertussis_Jan_2005.pdf)).

Další publikace z této edice

Roman Chlíbek, Jan Smetana



# Správná očkovací praxe a nestandardní situace



GlaxoSmithKline

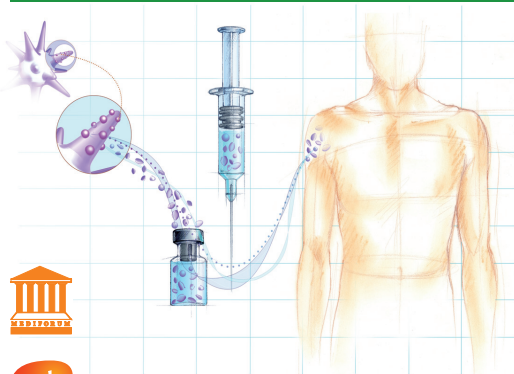


Další publikace z této edice

Igor Karen, Roman Prymula,  
Roman Chlábek, Zdena Mandáková,  
Jaroslav Ďurčovič



# Očkování v ordinaci praktického lékaře



GlaxoSmithKline





**WWW.MEDIFORUM.CZ**

nekomerční vzdělávací středisko  
společnosti GlaxoSmithKline



ISBN 978-80-247-3325-8



9 788024 733258

PQC25641009