



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav epidemiologie
Katedra preventivního lékařství

Magdalena Mančušková

**Změny v strategii pravidelného očkování u
dětí v ČR**

*Changes in the strategy of regular vaccination of
children in the Czech Republic*

Diplomová práce

Praha, květen 2007

Autor práce: Magdalena Mančušková

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Jana Dáňová, PhD.**

Pracoviště vedoucího práce: **Katedra preventivního lékařství 3. LF, Ústav epidemiologie**

Datum a rok obhajoby: 6.6.2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 29. května 2007

Magdalena Mančušková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce MUDr. Janě Dáňové PhD. z Ústavu epidemiologie katedry preventivního lékařství 3.LF UK v Praze za vstřícný přístup a vedení při zpracovávání tématu této diplomové práce a MUDr. Haně Kayserové CSc. z Národního ústavu tuberkulózy a respiračních chorob v Bratislavě za poskytnutí materiálů ke kapitole o imunizační strategii v Slovenské republice. Dále bych ráda poděkovala svým nejbližším za trpělivost, a hlavně mamince, za pomoc při hledání materiálů.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1. POHLED DO HISTORIE OČKOVÁNÍ	8
2. PRVNÍ OČKOVÁNÍ A VÝVOJ VAKCÍN	9
2.1 První očkování	9
2.2 Průkopníci očkování a objevitelé vakcín	11
2.3 Vývoj vakcín.....	13
3. ZAHÁJENÍ OČKOVÁNÍ V ČR A JEHO ÚSPĚŠNOST	14
3.1 Zahájení očkování v ČR.....	14
3.2 Úspěšnost očkování	15
4. SOUČASNÉ VAKCÍNY	17
5. CÍL PRÁCE: POROVNÁNÍ PŘEDEŠLÉ A SOUČASNÉ STRATEGIE OČKOVÁNÍ V ČR A HODNOCENÍ NOVÉHO IMUNIZAČNÍHO PROGRAMU	19
5.1 Organizace očkování v ČR	19
5.2 Organizace pravidelného očkování podle vyhlášky č. 439/2000.....	20
5.3 Organizace pravidelného očkování podle nové vyhlášky č. 537/2006.....	24
5.4 Pozitivní a negativní aspekty vyhlášky č. 537/2006	34
6. POROVNÁNÍ SOUČASNÉHO IMUNIZAČNÍHO PROGRAMU ČR S PROGRAMEM SR A EVROPSKÉ UNIE	38
Imunizační schéma pre rok 2007 – Slovenská republika	39
7. BEZPEČNOST A REAKTOGENNOST HEXAVALENTNÍCH VAKCÍN	40
DISKUSE	42
ZÁVĚR	44
SOUHRN	45
SUMMARY	46
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY:	47

Úvod.

Téma své diplomové práce „Změny ve strategii pravidelného očkování u dětí v ČR“ jsem si vybrala na základě svého zájmu o tuto problematiku a nesmírné důležitosti očkování a jeho harmonizaci s požadavky Světové zdravotnické organizace a s očkovací strategií Evropské unie.

Očkování, nebo-li aktivní imunizace, představuje nevýznamnější a nejúčinnější formu primární prevence vzniku infekčních onemocnění. Na světě je očkováno proti jedné nebo více chorobám přes 80 % dětí. Odhaduje se, že tímto postupem je zabráněno přibližně 3 miliónům úmrtí každý rok. V zemích západní a střední Evropy a Severní Ameriky nejsou úmrtí na dětskou přenosnou obrnu, spalničky, tetanus, záškrť již vůbec zaznamenána.

Odhaduje se, že v ČR by bez očkování zemřelo ročně asi 500 dětí a další tisíce dětí by prodělaly komplikace onemocnění mnohdy s trvalými následky. Výskyt celé řady infekčních nemocí v naší populaci se snížil na minimální hodnoty (zarděnky, příušnice), u jiných infekčních chorob došlo dokonce k jejich eliminaci (dětská přenosná obrna, záškrť, spalničky). Tato příznivá epidemiologická situace je ovlivněna především dlouhodobým pravidelným očkováním dětí v České republice a důslednou kontrolou proočkovanosti. V poslední době je často diskutován přínos pravidelného očkování dětí na odborné i laické úrovni. Mediálně bývá často zveličována závažnost nežádoucích účinků po aplikaci očkovacích látek. Je však nutné si uvědomit, že zejména zvyšující se migrace obyvatelstva nás vystavuje neustálému nebezpečí nálezů, jejichž minimální výskyt na našem území je jenom díky vysoké proočkovanosti populace. Přerušení kontinuity očkování by pak mohlo vést ke snížení kolektivní imunity a následně k vzestupu očkováním preventabilních chorob. Několik příkladů můžeme najít ve světě, kde k takovým situacím již opakovaně došlo, což dokumentují např. epidemie dávivého kašle ve Velké Británii v osmdesátých letech 20. století. V 70. letech proběhla v Anglii a Walesu antivakcinační kampaň zaměřená na očkování proti dávivému kašli. Z tohoto důvodu hladina proočkovanosti poklesla ze 77 % v roce 1974 na 30 % v roce 1978. Od konce sedmdesátých let začal výrazně narůstat počet vnímavých jedinců, a tudíž stoupl počet onemocnění dávivého kašle. Další rozsáhlé epidemie tentokrát záškrty byly zaznamenány v republikách vzniklých po rozpadu Sovětského svazu. Dále byly

evidovány a zdokumentovány epidemie dětské přenosné obrny mezi neočkovanými příslušníky náboženských sekt v Holandsku v nedávné minulosti. V roce 1978 proběhla v Holandsku epidemie dětské přenosné obrny způsobená poliovirem typu 1. V období od dubna do listopadu 1978 bylo hlášeno 110 případů, z čehož bylo zaznamenáno 1 úmrtí. Další epidemie vyvolaná poliovirem typu 3 byla v Holandsku evidována v letech 1992-1993. Zaznamenáno bylo 67 případů, věk nemocných kolísal od několika dnů do věku 61 let. Nikdo z pacientů nebyl očkovan, většina nemocných byla z náboženské sekty odmítající očkování. Tyto zkušenosti z nedávné minulosti jasně potvrdily skutečnost, že je velmi nebezpečné polevit v imunizačních programech a snížit tak hladinu kolektivní imunity, jejíž hladina je určující pro možnou eliminaci, popřípadě eradikaci choroby. Proto by měl být vždy zvážen důvod, pro který očkování není provedeno. Jedná se především o posouzení skutečných kontraindikací, dále je nutné minimalizovat počet opomenutí očkování ze strany rodičů, vzácně pak lékařů. Zvláštní otázkou je odmítnutí očkování ze strany rodičů.

Česká republika postupuje ve strategii očkování v souladu se strategií Světové zdravotnické organizace a vydáním nové vyhlášky č. 537/2006 se zařadila svým programem pravidelného očkování mezi nejvyspělejší země Evropské unie, jako např. Německo. Hodnocením nového imunizačního programu pravidelného očkování a jeho porovnáním s programem předchozím se zabývá tato práce.

1. Pohled do historie očkování

Myšlenka preventivně chránit lidi před infekčními nemocemi zdaleka není nová. Již od starověku bylo známo, že lidé, kteří přežili určité infekční onemocnění, jen velmi zřídka později onemocněli stejnou nákazou. Ve starověké Číně a Indii pozorovali skutečnost, že osoby, které onemocněly variolou, tehdy zabíjející a znetvořující infekcí, zůstaly v následující epidemii před nákazou uchráněny. Tamní léčitelé proto začali provádět postup, později nazývaný jako „variolizace“. Používali k tomu tampóny s obsahem neštovičných lézí, které aplikovali na skarifikovanou kůži, či nosní sliznici vnímavých jedinců. Ti pak skutečně v příští epidemii neonemocněli. Z této oblasti se metoda dostala do arabských zemí.

Do Evropy (především do Anglie) zprávy o variolizaci pronikly kolem roku 1700. Inokulaci do Anglie rozšířila lady Mary Worttley Montagu, jejíž manžel byl ambasadorem v Konstantinopoli, zde získala informace o této metodě. Sama lady Montagu, která variolou onemocněla, nechala inokulovat své děti. Za zakladatele aktivní imunizace je považován skotský lékař Edward Jenner, který pracoval s neštovičnými viry hovězího dobytka. Experimentálně naočkoval malého chlapce materiálem odebraným z puchýře vyvolaného infekcí hovězími neštovicemi a při následné expozici variole chlapec zůstal zdrav. Své poznatky Jenner celoživotně prosazoval a dokonce knižně publikoval. Avšak teprve koncem 19. století byly připraveny první očkovací látky na skutečně vědeckém základě. Jejich vývoj je spojen se jménem francouzského vědce Louise Pasteura, proslaveného prací na vzteklině a antraxu. Očkování proti vzteklině tehdy poprvé zachránilo lidské životy, když byla vakcína podána osobám pokousaným vzteklými zvířaty.

V prvé polovině 20. století byly připraveny další očkovací látky proti tehdy nejvíce obávaným nákazám (břišnímu tyfu, choleře, později taky proti dávivému kašli, záškrtu, tetanu a tuberkulóze a mnohé další), přesto se zdá vývoj a použití očkovacích látek v této době poněkud pomalý a rozpačitý. Až příliš se totiž věřilo tomu, že infekční nemoci budou vymýceny léčbou nemocných antibiotiky a sulfonamidy, jejichž objev a počátky používání spadají do třicátých a čtyřicátých let. Teprve když se později tyto naděje ukázaly jako falešné a naopak se dostavily první přesvědčivé výsledky očkování, došlo

přibližně od poloviny padesátých let k obnovení zájmu o vývoj očkovacích látek a jejich použití v prevenci infekčních nemocí v celém jejich širokém spektru. Rychlé pokroky umožnil prudký rozvoj mikrobiologie, zvláště nových metod a laboratorních technik ve virologii. (1,3,4)

V současné době jsme svědky boomu ve vývoji očkovacích látek a v různých experimentech se ověřují snad stovky nejrůznějších přípravků. Mnohé z nich mají šanci stát se účinnými zbraněmi v prevenci dalších, dosud neovlivněných infekcí. Pokračuje výzkum směřující k přípravě vakcín proti AIDS, malárii, lymeské borrelióze, virové hepatitidě typu C a mnoha dalším závažným infekcím. Také se využívá možnosti kombinování několika očkovacích látek (polyvalentní vakcíny), zvláště pak pro očkování dětské populace. Národní imunizační programy byly vytvořeny ve většině zemí světa a jsou koordinovány Světovou zdravotnickou organizací.

2. První očkování a vývoj vakcín

2.1 První očkování

První počín, který je možno nazvat očkováním, provedl skotský venkovský lékař Edward Jenner. Během své praxe si všiml, že dojičky krav, které prodělaly kravské neštovice, později onemocněly pravými neštovicemi. Tento poznatek ho přivedl na myšlenku nakazit kravskými neštovicemi zdravého jedince a navodit u něj ochranu proti pravým neštovicím. Postup realizoval v roce 1796, kdy inokuloval materiálem kravských neštovic z nemocného dobytčete malého chlapce. V průběhu následné epidemie varioly u chlapce k onemocnění nedošlo. Tento krok byl označen jako vakcinace vycházející ze slova „vacca“ (latinsky kráva). Od této doby se pro aktivní imunizaci, tedy očkování, používá termín vakcinace.

Obr. 1: Edward Jenner očkuje proti neštovicím



V průběhu 19. století došlo k výraznému rozvoji na poli mikrobiologie a to především bakteriologie. Francouzský vědec Louis Pasteur formuloval teorii mikroorganismů a v roce 1885 připravil první skutečnou vakcínu z původce choroby samého a ustavil zásady, jak v této oblasti postupovat.

2.2 Průkopníci očkování a objevitelé vakcín



Edward Jenner (1749-1823) – skotský venkovský lékař. Je považován za zakladatele aktivní imunizace. V roce 1796 inokuloval materiálem kravských neštovic malého chlapce, který v průběhu následné epidemie varioly neonemocněl. Postup byl nazván vakcinací. Vychází z latinského výrazu pro krávu: “vacca”. Od této doby se pro aktivní imunizaci používá termín vakcinace.



Louis Pasteur (1822 – 1895) – francouzský biolog, chemik a lékař, jeden z nejvýznačnějších vědců 19. století. Formuloval teorii mikroorganismů a byl prvním lékařem, který dokázal vytvořit vakcínu proti nějaké chorobě z původce choroby samého a ustavil zásady, jak v této oblasti postupovat. Prováděl očkování proti anthraxu, slepičí choleře a prasečímu moru. V roce 1885 připravil očkovací látku proti vzteklině oslabením původního divokého viru vztekliny. Tehdy taky poprvé provedl očkování proti vzteklině (po předchozích pokusech na psech a pravděpodobně i na své vlastní osobě).

Další objevitelé očkovacích látek jsou uvedeny v tabulce č. 1

Tabulka č. 1

Významné objevy očkovacích látek

Rok	Objevitel	Očkovací látka
1796	Jenner	Vakcína proti variole
1885	Pasteur	Vakcína proti vzteklině
1894	Hafkin	Vakcína proti choleře
1896	Wright, Pfeiffer	Vakcína proti tyfu
1921	Calmette, Guérin	BCG vakcína
1923	Ramon, Glenny	Vakcína proti záškrtu
1923	Madsen	Vakcína proti dávivému kašli
1927	Ramon, Zoeller	Vakcína proti tetanu
1932	Sellard, Laigret	Vakcína proti žluté zimnici
1937	Salk	Vakcína proti chřipce
1949	Smorodincev	Vakcína proti příušnicím
1954	Salk	Vakcína proti polio (inaktivovaná)
1957	Sabin	Vakcína proti polio (živá)
1960	Enders, Edmonston	Vakcíny proti spalničkám

1962	Weller, Neva Parkmann	Vakcíny proti zarděnkám
1966- 1968	Webel, Buynak, Takahashi, Hilleman	Vakcíny proti příušnicím
1968	Gotschlich	Vakcína proti meningokoku C
1971	Gotschlich	Vakcína proti meningokoku A
1973	Takahashi	Vakcína proti planým neštovicím
1976	Maupas, Hilleman	Vakcína proti virové hepatidě B
80. 90.léa	Různé výzkumné skupiny a vědecké týmy	Vakcíny proti pneumokokům Vakcíny proti Hib Vakcíny proti hepatidě A (A+B)
Počátek 20.století	Různé výzkumné skupiny a vědecké týmy	Vakcíny proti lidským papilomavirům

2.3 Vývoj vakcín

Nejstarší vakcíny byly připraveny jako suspenze usmrcených mikrobů (virů či bakterií chemicky a fyzikálně inaktivovaných), nebo nepatrného množství živých mikrobů, uměle oslabených (dlouhodobým pěstováním ve specifických laboratorních podmínkách) natolik, že stratili schopnost vyvolat onemocnění, ale zachovali si schopnost podnítit tvorbu protilátek a vyvolat tak ochranu před následnou infekcí. Tyto očkovací látky navozují zpravidla dlouhodobou a velmi dobrou imunitu.

Klasické metody přípravy očkovacích látek se postupem času stále doplňovaly a rozšiřovaly. Zjistilo se, že z hlediska protilátkové odpovědi jsou podstatné pouze určité struktury těla mikroorganismů, například některé virové proteiny nebo polysacharidy z povrchu bakterií. Pokroky v biochemii a genetice umožnily tyto účinné složky nejen identifikovat, ale i detailně prozkoumat a dokonce uměle připravit.

3. Zahájení očkování v ČR a jeho úspěšnost

3.1 Zahájení očkování v ČR

V České republice má prevence infekčních onemocnění očkováním dlouhou tradici. Už v roce 1821 na základě císařského dokumentu se u nás začalo očkovat proti variole. V roce 1918 bylo zavedeno profylaktické očkování proti vzteklině. V roce 1946 proti záškrtu a v roce 1947 proti tuberkulóze. Od té doby, postupně s vývojem vakcín, byly zaváděny další vakcinace, povinné i nepovinné, jejichž přehled uvádí tabulka č.2.

Tabulka č.2

Zahájení očkování v ČR

Očkovací látka	Zahájení očkování v ČR
Vakcína proti variole	1821 1919 povinné
Vakcína proti vzteklině	1918 profylakticky
Vakcína proti choleře	*
Vakcína proti tyfu	*
BCG vakcína	1923 první použití 1953 (pravidelné očkování) *
Vakcína proti záškrtu	1946 1958 (DiTePe)
Vakcína proti dávivému kašli	1951 1958 (DiTePe)
Vakcína proti tetanu	V poválečných letech 1958 (DiTePe)
Vakcína proti žluté zimnici	*
Vakcína proti chřipce	*
Vakcína proti příušnicím	1987
Vakcína proti polio (inaktivovaná)	1957
Vakcína proti polio (živá)	1960
Vakcíny proti spalničkám	1969
Vakcíny proti zarděnkám	1982 12 leté dívky 1986 2 letá populace
Vakcíny proti příušnicím	1987

Vakcína proti meningokoku C	1995
Vakcína proti meningokoku A	1995
Vakcína proti planým neštovicím	*
Vakcína proti virové hepatitidě B	1982
Vakcíny proti pneumokokům Vakcíny proti Hib Vakcíny proti hepatitidě A (A+B)	90.léta registrace a použití vakcín
Vakcíny proti lidským papilomavirům	2006

* rok zahájení očkování v ČR není přesně specifikován

K Rozšířenému programu imunizace (EPI) doporučenému Světovou zdravotnickou organizací se přistupovalo v ČR vždy aktivně a např. v roce 2001 byla u nás zavedena poslední doporučená očkování proti invazivním formám infekcí *Haemophilus influenzae* b a proti virové hepatitidě B.

3.2 Úspěšnost očkování

Důležitost aktivní imunizace a její vliv na snížení výskytu až eliminaci infekčních chorob je nesporná. Po zavedení pravidelného očkování výskyt infekcí, proti kterým se očkuje, rychle klesal. U dětské obrny se ve velmi krátké době dosáhlo eliminace. Prakticky se nevyskytuje záškrť, vymizel tetanus u dětí, spalničky se staly vzácnou nákazou. V posledních letech se udržuje nízký výskyt dávivého kašle, tuberkulózy, příušnic a zarděnek. Většina těchto infekcí byla před zavedením očkování příčinou úmrtí stovek dětí ročně.

V následujících tabulkách č.3 a č.4 můžeme vidět, do jaké míry se projevuje účinnost očkování vzhledem k eliminaci výskytu infekčních onemocnění. U dětské přenosné obrny nebyl zaznamenán ani jeden případ onemocnění od roku 1965, u tetanu od r.1975 u záškrty od roku 1985. V posledních 5 letech taky nebyl zaznamenán žádný případ úmrtí na infekční onemocnění, proti kterým se provádí pravidelné očkování. (1,3)

Tabulka č.3

Hlášená infekční onemocnění, proti kterým se v ČR provádí pravidelné očkování, v letech 1955 – 2005 u dětí 0 -14 let (kromě VHB a Hib)

Rok	Dětská obrna	Záškrt	Dávivý kašel	Tetanus	Spalničky	Zarděnky	Příušnice	Tuberkulóza
1955	133	1232	30402	27	42246	-	-	1683
1965	0	21	657	1	22591	8763	47559	198
1975	0	1	16	0	17998	3059	100553	58
1985	0	0	35	0	26	68024	58065	46
1995	0	0	14	0	1	420	5303	67
2000	0	0	159	0	4	16	41	21
2005	0	0	330	0	0	5	747	6

(- data nejsou k dispozici) zdroj SZÚ

Tabulka č.4

Úmrtí na infekční onemocnění v ČR v letech 1946 – 2005 u dětí 0-14 let

Rok	Dětská Obrna	Záškrt	Dávivý kašel	Tetanus	Spalničky	Zarděnky	Příušnice	Tuberkulóza
1946	16	828	433	85(56)	160	0	3	749
1950	13	139	166	57(36)	179	0	1	306
1955	3	81	46	18(3)	42	1	2	53
1960	1	13	4	1(1)	48	1	0	11
1961-1970	0	12	12	1	291	1	4	26
1971-1980	0	0	0	0	0	0	3	3
1981-2000	0	0	0	0	0	0	1	1
2001-2005	0	0	1	0	0	0	0	0

(v závorce uvedena úmrtí dětí do jednoho roku) zdroj SZÚ

4. Současné vakcíny

V současné době se k očkování používá několik typů očkovacích látek, jejichž složkami jsou antigenní (imunogenní) komponenty původců infekčních nemocí. Podle způsobů získání antigenního materiálu a přípravy lze rozlišit několik typů vakcín:

- živé atenuované vakcíny
- inaktivované (usmrcené) vakcíny
- toxoidy (anatoxiny)
- subjednotkové a split (štěpené) vakcíny
- polysacharidové vakcíny
- syntetické vakcíny

Živé atenuované vakcíny obsahují živé, oslabené bakteriální nebo virové kmeny, které ztratily svoji patogenitu, ale zachovali si antigenicitu. Vakcinální agens se v organismu příjemce replikuje a navozuje tak solidní imunitní odpověď, a tím i vysokou protekci. Mezi tyto vakcíny patří např. očkovací látka proti tuberkulóze (BCG-vakcína), spalničkám, zarděnkám a příušnicím, orální vakcína proti přenosné dětské obrně, vakcína proti žluté zimnici.

Usmrcené (inaktivované) vakcíny jsou suspenze usmrcených bakterií (tzv. bakteriny – příkladem je očkovací látka proti pertussi) nebo virů (vakcína proti chřipce, klíšťové encefalitidě, hepatitidě A, vzteklině). Infekční činitele obsažené ve vakcíně jsou zbaveni reprodukční schopnosti a mají tak nižší antigenicitu.

Toxoidy (anatoxiny) jsou bakteriální exotoxiny, jejichž toxicita byla chemickou cestou potlačena, ale antigenicita zůstala zachována. Tento typ vakcíny navozuje tvorbu specifických antitoxických protilátek (např. očkovací látka proti záškrtu, tetanu).

Subjednotkové a štěpené (split) vakcíny jsou připravovány rozštěpením a purifikací virových partikulí. Díky odstranění toxických komponent virového proteinu je výrazně

snížena reaktogenost vakcíny. Tyto frakce izolované z infekčních činitelů vyvolávají nižší imunologickou účinnost (vakcíny proti chřipce).

Polysacharidové vakcíny, označované obecně jako chemovakcíny, jsou vyrobeny purifikací antigenních komponent (polysacharidová pouzdra) některých mikroorganismů. Příkladem jsou očkovací látky proti meningokokovému, pneumokokovému a hemofilovému infekcím.

Syntetické vakcíny jsou připravovány chemickou cestou, obvykle rekombinantní technologií (metodou genového inženýrství), a obsahují syntetické antigeny (např. vakcína proti virové hepatitidě B).

Důležitou součástí vakcín je **adjuvans**. Je to látka, která se používá ke zvýšení antigenicity očkovací látky, čímž je zajištěna výraznější imunitní odpověď organismu příjemce. Adjuvans působí různým způsobem – aktivuje mikrořagy, ovlivňuje lymfocyty a podobně. Příkladem je minerální nosič hydroxid hlinitý.

Antibiotika se používají při výrobě atenuovaných virových vakcín v průběhu propagace viru na tkáňových kulturách. Mají za úkol eliminovat růst jakýchkoli kontaminujících mikroorganismů. Nejčastěji se používají neomycin a kanamycin.

Dalšími součástmi vakcín jsou **konzervační prostředky**, přidávány do vakcín, pokud existuje riziko kontaminace již vyrobené očkovací látky (vícedávková balení) a **stabilizátory**, které zabezpečují vysokou tepelnou stabilitu očkovacích látek, která je základním požadavkem pro jejich bezpečnost a efektivitu. Vysoce účinnými stabilizátory jsou chlorid horečnatý a síran horečnatý.

V České republice se používají očkovací látky po předchozím prověření ve Státním ústavu pro kontrolu léčiv, po jejich registraci a souhlasu hlavního hygienika ČR s jejich použitím. (1,6)

5. Cíl práce: Porovnání předešlé a současné strategie očkování v ČR a hodnocení nového imunizačního programu

5.1 Organizace očkování v ČR

Očkování je nejvýznamnějším a vysoce účinným opatřením v prevenci přenosných nemocí. Aktivní imunizace je důležitá zvláště u dětí, protože ty jsou infekčními nemocemi nejvíce ohrožovány na zdraví a na životech.

O historicky prvním očkování na území ČR a některých důležitých meznících byla zmínka výše.

Změny provedené v očkování v ČR po roce 1989 vycházely z doporučení Rozšířeného programu imunizace (EPI) a Poradního zboru hlavního hygienika ČR pro preventabilní nákazy. Od 1.7. 2001 vstoupila v platnost v zásadě nová vyhláška č. 439/2000 Sb. o očkování proti infekčním nemocem. Vycházela z právního stavu, který byl zaveden v roce 1991 s doplněním v roce 1994 a byla modifikována drobnými změnami v roce 2002 a 2004. Počátkem roku 2004 vstoupila v platnost vyhláška č. 30/2004 Sb. o očkování proti infekčním nemocem, která jenom mírně upravuje dříve zavedené změny v systému očkování. Novinky a změny provedené v očkovacím kalendáři za posledních 15 let, zakotvené v jednotlivých vyhláškách postupně reagovaly na tyto skutečnosti:

- nové poznatky o infekčních nemocech (např. invazivní onemocnění způsobované *Haemophilus influenzae* b)
- zavedení do praxe nových vysoce účinných kombinovaných trivakcín proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím, registrace penta- a hexavakcín s acelulární pertussovou složkou
- změny epidemiologických charakteristik infekčních onemocnění podmíněných změnami v chování adolescentů a mladých dospělých – tím se zvýšilo riziko nákazy virovou hepatitidou B.

Změny v očkovacím kalendáři do roku 2001 se týkaly pravidelného očkování proti virové hepatitidě B, invazivním hemofilovým onemocněním, chřipce, pneumokokovým onemocněním a tetanu.

5.2 Organizace pravidelného očkování podle vyhlášky č. 439/2000

Podle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 439/2000, která platí od roku 2001, a jejich modifikací, se očkování proti infekčním nemocem člení na:

- pravidelné očkování,
- zvláštní očkování,
- mimořádné očkování,
- očkování při úrazech, poraněních a nehojících se ranách,
- očkování před cestou do zahraničí,
- očkování na žádost.

Pravidelné očkování je očkování všech fyzických osob určitých věkových skupin nebo očkování skupin fyzických osob vymezených vyšším rizikem infekce z důvodů jiných než pracovních.

Patří sem očkování dětí proti tuberkulóze, záškrtu, tetanu, dávivému kašli, invazivnímu onemocnění vyvolanému *Haemophilus influenzae* b, přenosné dětské obrně, spalničkám, zarděnkám, příušnicím virové hepatitidě B.

Dále se do této skupiny řadí očkování proti chřipce (každým rokem) a nákazám vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* (jedenkrát) u fyzických osob umístěných v léčebnách dlouhodobě nemocných, domovech důchodců a ústavech sociální péče, pokud tyto osoby trpí chronickými nespecifickými onemocněními dýchacích cest, chronickým onemocněním srdce, cév a ledvin nebo diabetem a očkování proti virové hepatitidě B u fyzických osob, které mají být zařazeny do dialyzačních programů, u osob nově přijatých do ústavů sociální péče a v případech rodinných a sexuálních kontaktů osob s onemocněním virovou hepatitidou B nebo nosičstvím HBsAg.

Zvláštní očkování je očkování fyzických osob činných na pracovištích s vyšším rizikem vzniku infekce. Patří sem očkování proti meningokokové meningitidě, virové hepatitidě B, vzteklině, chřipce a nálezům vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* u osob profesionálně exponovaných těmto nálezům.

Mimořádné očkování je očkování fyzických osob k prevenci infekcí v mimořádných situacích. Provádí se na základě rozhodnutí hlavního hygienika ČR nebo po jeho souhlasu nařízením krajského hygienika.

Očkování při úrazech, poraněních a nehojících se ranách je očkování fyzických osob k prevenci ranných infekcí. Patří sem očkování proti tetanu a proti vzteklině.

Očkování před cestou do zahraničí je očkování fyzických osob k prevenci infekcí během pobytu těchto osob v zahraničí, především v oblastech s vyšším rizikem nákazy.

Očkování na žádost je očkování fyzických osob, které nepatří do žádné z předcházejících skupin. Provádí se osobám, které si přejí být očkováním chráněny proti infekcím, proti kterým je k dispozici očkovací látka. Patří sem i očkování před cestou do zahraničí. (1)

Celoplošné programy pravidelného očkování vychází ze dvou základních principů – bezplatnosti a povinnosti podrobit se očkování – které jsou legislativně podloženy.

Cílem těchto programů je dosáhnout, aby procento očkovaných, a tedy imunních osob v naší populaci bylo co nejvyšší a mohl se tak uplatnit konečný efekt očkování, kterým je výrazné snížení výskytu onemocnění a úmrtí na konkrétní infekce. Strategie vychází ze skutečnosti, že teprve tehdy, je-li naočkována převážná většina dětí (u některých infekčních onemocnění je potřeba naočkovat i více než 95% dětí), se natolik ztíží podmínky pro přenos mikroorganismu mezi vnímavými osobami, že se může cirkulace daného viru nebo bakterie v populaci zcela přerušit a konkrétní onemocnění vymizet. U vysoce nakažlivých onemocnění, jakým jsou například spalničky, stačí však několik málo

procent neočkovaných jedinců a lehce se přenášející virus se v populaci udrží. Neočkované dítě tedy neohrožuje pouze sebe, ale jako možný zdroj nákazy představuje riziko pro své okolí. Proto je velmi důležité, aby byly očkovány všechny děti, s výjimkou těch, u kterých jsou potvrzeny zdravotní překážky očkování.

Programy pravidelného očkování dětí, dlouhodobě uplatňované v České republice, odpovídají mezinárodní úrovni a vychází z doporučení Světové zdravotnické organizace. Doposud fungují výborně a díky tomu u nás prakticky vymizely tak nebezpečné nákazy jako je dětská přenosná obrna, záškrť nebo spalničky a výskyt ostatních infekčních nemocí, proti kterým se již řadu let očkuje, se snížil na minimální hodnoty, například zarděnek, příušnic nebo tetanu. Tuto výbornou epidemiologickou situaci ve skupině infekcí, proti kterým se dlouhodobě očkuje a která je obrovským úspěchem především epidemiologů a pediatrů, je potřeba udržet i v budoucnu pro další generace dětí. Nejdůležitějším předpokladem je spolehlivé dodržování očkovacích programů a udržení vysokého procenta řádně očkovaných dětí.

Podle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 439/2000 bylo pravidelné očkování dětí prováděno následovně:

Očkování proti tuberkulóze:

- základní očkování – 4.den až 6. týden po narození
- přeočkování – v 11 letech věku u dětí s negativním tuberkulinovým testem.

Očkování proti záškrťu, tetanu, dávivému kašli a invazivnímu onemocnění vyvolanému *Haemophilus influenzae b*:

- základní očkování – od 9. týdne po narození (vždy však po zhojení postvakcinační reakce po očkování proti tuberkulóze) třemi dávkami v intervalech 1-2 měsíce a čtvrtou dávkou v 18.-20. měsíci života
- přeočkování – očkovací látkou proti záškrťu, tetanu a dávivému kašli v 5. roce života
- přeočkování – očkovací látkou proti tetanu ve 14. roce života a pak každých 10 – 15 let

Očkování proti přenosné dětské obrně:

- základní očkování se provede dvěma dávkami živé očkovací látky, podanými odděleně ve 2 etapách (březen, květen) u dětí, které se narodily v předcházejícím kalendářním roce
- přeočkování:
 - za rok po základním očkování opět dvěma dávkami (březen, květen)
 - ve 13. roce života jednou dávkou ve druhé etapě (květen). Za úplné očkování se považuje aplikace pěti dávek očkovací látky.

Očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím:

- základní očkování – v 15. měsíci života
- přeočkování – za 6-10 měsíců po základním očkování, v odůvodněných případech i později

Očkování proti virové hepatitidě B:

- očkování se provede 3 dávkami v intervalech 0, 1 a 6 měsíců. První 2 dávky se podají simultánně s prvními dvěma dávkami očkovací látky proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli a invazivnímu onemocnění *Haemophilus influenzae* b do jiného aplikačního místa, třetí dávka se podá v 9. měsíci života tak, aby bylo dodrženo výše uvedené schéma (0,1,6)
- u novorozenců HbsAg pozitivních matek se očkování zahájí nejpozději do 24 hodin po narození
- u dříve neočkovaných se provede očkování ve 12 letech věku (dovršení věku 12 let) ve schématu 0, 1 a 6 měsíců

Pravidelné očkování dětí, s výjimkou očkování novorozenců proti tuberkulóze, provádí příslušný praktický lékař pro děti a dorost. Očkování novorozenců proti tuberkulóze provádí v porodnicích lékaři novorozeneckých oddělení, přeočkování proti tuberkulóze zajišťují odborní lékaři – pneumoftizeologové.

Očkující lékaři odpovídají za správnou indikaci očkování, za odbornou úroveň provedeného očkování a za to, že před očkováním provedou vyšetření ke zjištění případných kontraindikací.

Výsledky pravidelného očkování (proočkovanost) se hodnotí jako procento řádně očkovaných fyzických osob z celkového počtu osob podléhajících očkování v jednotlivých věkových skupinách. Hodnocení provádí okresní hygienická stanice vždy za uplynulý rok podle metodiky stanovené hlavním hygienikem České republiky.

5.3 Organizace pravidelného očkování podle nové vyhlášky č. 537/2006

Dne 1.1.2007 vstoupila v platnost nová vyhláška č. 537/2006 Sb. ze dne 29.11.2006 o očkování proti infekčním nemocem. Tato vyhláška upravuje očkování zcela zásadně, protože zavádí používání šestivalentní vakcíny, která v jedné dávce obsahuje antigeny proti dávivému kašli v acelulární formě, proti tetanu, proti záškrtu, proti invazivním onemocněním vyvolaným *Haemophilus influenzae* b, proti virové hepatitidě B a proti přenosné dětské obrně v inaktivované formě.

Tato šestivalentní vakcína, nebo-li hexavakcína, je hrazena ze státního rozpočtu a Česká republika se jejím používáním zařadila mezi vyspělé evropské státy, jako jsou sousední Německo či Rakousko. Hexavakcína je spojena se šetrnějším způsobem očkování a obsahuje moderní očkovací látky s menším výskytem nežádoucích účinků. Děti jsou zatěžovány méně vpichy a nemusí zvláště užívat na lžičce očkovací látku proti dětské přenosné obrně, což je v souladu s požadavkem Světové zdravotnické organizace.

Změnou očkovacího kalendáře, tj. nahrazením dosud používané čtyřvazebné očkovací látky za šestivazebnou očkovací látku došlo:

- k harmonizaci politiky očkování s ostatními státy Evropského společenství pokud jde typ používané vakcíny proti přenosné dětské obrně,

- k naplnění doporučení Světové zdravotnické organizace (SZO) z roku 2003, která v rámci globálního programu eradikace poliomyelitidy zcela jasně doporučuje zavést ve

státech prostých tohoto onemocnění (mezi něž se ČR řadí již od roku 1960) podávání inaktivované očkovací látky (IPV). V ČR byla dosud jako v jednom z posledních států Evropy používána očkovací látka živá. Doporučeným postupem SZO dojde ke snížení rizika vzniku poliomyelitidy vyvolané oslabenými živými vakcinálními kmeny,

- k odstranění reálného rizika, že živá dosud používaná očkovací látka proti poliomyelitidě bude s ohledem na plošné používání inaktivované očkovací látky v Evropě pro ČR nezajistitelná

- k odstranění dosavadní nepřehlednosti v proočkovanosti

- k odstranění zcela reálného rizika, které bylo patrné již v roce 2006 a které se týká nedostupnosti orální živé vakcíny proti poliomyelitidě pro ČR, vzhledem k tomu, že tuto vakcínu v současné době používají země třetího světa, nikoliv země v EU

- k naplnění doporučení závěrů Poradního sboru ministra zdravotnictví pro preventabilní infekce z roku 2004, který doporučil zavedení hexavakcíny do očkovacího kalendáře právě s přihlédnutím k doporučení SZO

Vyhláška je účinná od 1. ledna 2007, s tím, že očkování hexavakcínou, která je hrazena ze státního rozpočtu z kapitoly MZ, je stanoveno u dětí, které se narodily po 31. prosinci 2006. (2)

Paragrafy vyhlášky č. 537/2006 Sb. týkající se pravidelného očkování dětí:

537

VYHLÁŠKA

ze dne 29. listopadu 2006

o očkování proti infekčním nemocem

Ministerstvo zdravotnictví stanoví podle § 108 odst. 1 zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění zákona č. 392/2005 Sb. a zákona č. 222/2006 Sb., (dále jen "zákon") k provedení § 45 odst. 2, § 46 odst. 1, 2, 6 a § 47 odst. 3 zákona:

§ 3

Pravidelné očkování proti tuberkulóze

- (1) Základní očkování proti tuberkulóze se provede nejdříve čtvrtý den a nejpozději do konce šestého týdne po narození dítěte. Po třech až čtyřech měsících po tomto očkování se provede přešetření místa vpichu a regionálních uzlin. Pokud se nezjistí žádná lokální reakce, provede se přeočkování zpravidla po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí, a to v případě negativního tuberkulinového testu.
- (2) Pokud nelze základní očkování provést podle odstavce 1, provede se až po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí; to neplatí, jde-li o novorozence patřící do dispenzární skupiny kontaktů s aktivní tuberkulózou, kteří se proti tuberkulóze očkují přednostně před ostatním očkováním. Očkují se jen děti s negativním tuberkulinovým testem.
- (3) Další přeočkování se provede v době od dovršení jedenáctého do dovršení dvanáctého roku věku dítěte po předchozím provedení tuberkulinového testu, a to jen u dětí s negativním tuberkulinovým testem.

§ 4

Pravidelné očkování proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae b*, přenosné dětské obrně a virové hepatitidě B

(1) Základní očkování se provede v době od započatého třináctého týdne po narození dítěte, vždy však až po zhojení postvaccinační reakce po očkování proti tuberkulóze, a to třemi dávkami hexavalentní očkovací látky s acelulární pertusovou složkou a inaktivovanou očkovací látkou proti přenosné dětské obrně (dále jen "hexavalentní očkovací látka") v průběhu prvního roku života dítěte, podanými v intervalech nejméně jednoho měsíce mezi dávkami, a čtvrtou dávkou podanou nejméně 6 měsíců po podání třetí dávky. Čtvrtá dávka hexavalentní očkovací látky se podá nejpozději před dovršením osmnáctého měsíce věku dítěte.

(2) Přeočkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli se provede očkovací látkou proti těmto infekcím v době od dovršení pátého do dovršení šestého roku věku dítěte.

(3) Přeočkování proti přenosné dětské obrně inaktivovanou očkovací látkou se provede od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku dítěte. Za úplné očkování proti přenosné dětské obrně se považuje aplikace pěti dávek inaktivované očkovací látky.

(4) Přeočkování proti tetanu se provede v době od dovršení čtrnáctého do dovršení patnáctého roku věku dítěte.

(5) Další přeočkování proti tetanu se provede u fyzických osob, které byly očkovány podle odstavců 1, 2 a 4 vždy po každých 10 až 15 letech.

(6) Základní očkování proti tetanu u zletilých fyzických osob se provede třemi dávkami podanými v těchto intervalech: druhá dávka za 6 týdnů po první dávce a třetí dávka za 6 měsíců po druhé dávce.

(7) Základní očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek se provede jednou dávkou očkovací látky proti virové hepatitidě B, přičemž první dávka se aplikuje ještě před podáním očkovací látky proti tuberkulóze podle § 3 odst. 1, a to nejpozději do 24 hodin po narození dítěte.

V očkování těchto dětí se dále pokračuje od šestého týdne po narození dítěte podle souhrnu údajů o přípravku 1) hexavalentní očkovací látky.

(8) V případě dětí, které proti virové hepatitidě B nebyly očkovány podle odstavce 1, se provede toto očkování v době od dovršení dvanáctého do dovršení třináctého roku věku dítěte.

(9) V případě kontraindikace podání některé ze složek hexavalentní očkovací látky se provede očkování alternativní očkovací látkou.

§ 5

Pravidelné očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím

(1) Základní očkování se provede živou očkovací látkou, a to nejdříve první den patnáctého měsíce po narození dítěte.

(2) Přeočkování se provede za 6 až 10 měsíců po provedeném základním očkování, v odůvodněných případech i později s tím, že horní věková hranice pro podání očkovací látky není omezena.

§ 8

Pravidelné očkování proti pneumokokovým nákazám

U dětí do pěti let věku, které mají zdravotní indikace uvedené v příloze č. 1 k této vyhlášce, se provede očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou v intervalech podle souhrnu údajů o přípravku¹). Od dovršeného druhého roku věku dítěte lze v těchto případech alternativně podat polysacharidovou očkovací látku proti pneumokokové nákaze.

Od 1.1.2007 se tedy očkuje podle očkovacího kalendáře uvedeného v tabulce č.5:

Tabulka č. 5: Očkovací kalendář platný v ČR od 1.1.2007

OČKOVACÍ KALENDÁŘ platný v ČR (od 1.1.2007)

Rok	Měsíc	Týden	Očkování proti		
			Záškrtu, tetanu, dávivému kašli a hemofilovým nákazám typu b, virové hepatitidě typu B a dětské přenosné obrně (DTaP-HBV-IPV+Hib) 6)	Tuberkulóze (TBC)	Spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR)
1	1	1-2		od 4. dne do 6 týdnů po narození, 1. dávka	
		3-4			
	2	5-6			
		7-8			
	3	9-10			
		11-12			
	4	13-14	od 13. týdne; 1. dávka DTaP-IPV-HBV+Hib 1)		
		15-16			
	5	17-18	po min. 1 měsíci od předešlé dávky; 2. dávka DTaP-IPV-HBV+Hib		
		19-20			
6-8	po min. 1 měsíci od předešlé dávky; 3. dávka DTaP-IPV-HBV+Hib				
9-12					
2	13-14	Po minimálně 6 měsících od podání 3. dávky nejpozději do 18. měsíce života; 4. dávka DTaP-IPV-HBV+Hib	ve 2.-3. roce revakcinace u tuberkulín negativních dětí, po ukončení Základního Pravidelného očkování proti ostatním infekčním chorobám	od 15. měsíce, 1. dávka	
	15-16				
	17-18				
	19-20				
	21-22				
	23-24			21.-25. měsíc, 2. dávka 5)	
3-4					
5-6	v 5. roce života; 5. dávka DTaP, 2)				
7-8					
9-10	v 10. roce života; 5. dávka IPV				
11-12			ve 11. roce života revakcinace u TBC (-) dětí		
		ve 12. roce života, HBV imunizace 3 dávkami 3)			
13-14					
		ve 14. roce života, 6. dávka T 4)			

- 1) První dávka DTaP-HBV-IPV+Hib se podává vždy po zhojení jizvy po očkování proti TBC
2) podává se vakcína pouze proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli

- 3) očkování proti virové hepatitidě typu B se provádí pouze u dětí, které nebyly v minulosti očkovány; podávají se tři dávky ve schématu 0.,1.,6. měsíc.
- 4) tetanová vakcína se následně podává každých 10-15 let, jako tzv. posilující očkování
- 5) druhou dávku vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám je podle nové vyhlášky možné podat I později (bez omezení), dlouhodobé odkládání druhé dávky není vhodné z důvodu snížení protektivního účinku zejména u příušnicové vakcíny
- 6) D – vakcína proti záškrtu, T – vakcína proti tetanu, aP – acelulární pertussová vakcína, HBV – vakcína proti virové hepatitidě typu B, IPV – inaktivovaná vakcína proti dětské přenosné obrně, Hib – vakcína proti nákazám *Haemophilus influenzae* typu b

Jiná situace je u novorozenců HBsAg pozitivních matek, kdy absolutní přednost dostává podání očkovací látky proti virové hepatitidě B a to do 24 hodin po narození. Teprve pak se pokračuje v očkování podle očkovacího kalendáře uvedeného v tabulce č. 6.

Tabulka č. 6: Očkovací kalendář platný v ČR od 1.1.2007 pro novorozence HBsAg pozitivních matek

Rok	Měsíc	Týden	Očkování proti		
			Záškrtu, tetanu, dávivému kašli a hemofilovým nákazám typu b, virové hepatitidě typu B a dětské přenosné obrně (DTaP-HBV-IPV+Hib) 4)	Tuberkulóze (TBC)	Spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR)
1	1	1-2	do 24 hodin po narození; 1. dávka HBV		
		3-4			
	2	5-6	6. týden po narození; 1. dávka DTaP-IPV-HBV+Hib		
		7-8			
	3	9-10	10. týden po narození; 2. dávka DTaP-IPV-HBV+Hib		
		11-12			
	4	13-14	14. týden po narození; 3. dávka DTaP-IPV-HBV+Hib		
		15-16			
	5	17-18			
		19-20			
	6-8				
	9-12				
	2	13-14			
15-16		Po minimálně 6 měsících od podání 3. dávky nejpozději do 18. měsíce života; 4. dávka DTaP-IPV-HBV+Hib	ve 2.-3. roce revakcinace u tuberkulín negativních dětí, po ukončení Základního Pravidelného očkování proti ostatním infekčním chorobám	od 15. měsíce, 1. dávka	
17-18					
19-20					
21-22					
23-24				21.-25. měsíc, 2. dávka 3)	
3-4					
5-6		v 5. roce života; 5. dávka DTaP 1)			
7-8					
9-10		v 10. roce života; 5. dávka IPV			
11-12			ve 11. roce života revakcinace u TBC (-) dětí		
13-14					
		ve 14. roce života, 6. dávka T 2)			
15-16					

- 1) podává se vakcína pouze proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli
- 2) tetanová vakcína se následně podává každých 10-15 let, jako tzv. posilující očkování
- 3) druhou dávku vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám je podle nové vyhlášky možné podat I později (bez omezení), dlouhodobé odkládání druhé dávky není vhodné z důvodu snížení protektivního účinku zejména příušnicové vakcíny
- 4) D - vakcína proti záškrtu, T - vakcína proti tetanu, aP - acelulární pertussová vakcína, HBV - vakcína proti virové hepatitidě typu B, IPV - inaktivovaná vakcína proti dětské přenosné obrně, Hib - vakcína proti nákazám Haemophilus influenzae typu b

(7)

5.4 Pozitivní a negativní aspekty vyhlášky č. 537/2006

Nová vyhláška přináší jak pozitivní, tak i negativní aspekty. Jejich shrnutí poskytuje následující přehled:

Pozitiva nové vyhlášky:

1) Očkování proti šesti dětským infekčním onemocněním se podle nové vyhlášky provádí již jen šestivalentní vakcínou. Tento typ vakcíny obsahuje nad rámec původní vyhlášky acelulární vakcinační složku proti dávivému kašli a inaktivovanou vakcínu proti dětské přenosné obrně. Díky tomu dochází ke změně dlouhodobě zavedené kampaňovité imunizace proti dětské přenosné obrně s perorální vakcínou, která se prováděla vždy v březnu a květnu každý rok a očkovaly se odpovídající ročníky dětí. Právě doočkování těch starších ročníků, které měly zahájené očkování s perorální vakcínou proti dětské přenosné obrně, se provede s použitím inaktivované vakcíny.

2) Dochází k posunu podání posilující dávky vakcíny proti dětské přenosné obrně, která se podává místo v původním 13. roce života v 11. roce života.

3) V nové vyhlášce se velmi precizně vymezuje věk očkovanice, což v předešlých vyhláškách někdy scházelo.

4) Nová vyhláška velmi správně odráží dlouhodobé poznatky a zkušenosti z českého prostředí a vymezuje dobu zahájení očkování s šestivalentní vakcínou po očkování proti

TBC: "Základní očkování se provede v době od započatého třináctého týdne po narození dítěte, vždy však až po zhojení postvakcinační reakce po očkování proti tuberkulóze..."

5) Do pravidelného očkování se zařadilo očkování proti pneumokokovým nákazám u malých dětí v přesně vymezených indikacích, tzn. od roku 2007 se budou pravidelně očkovat cílové skupiny dětí.

6) Nově se upravuje i očkování proti virové hepatitidě typu B a umožňuje tak nejen kontrolovat sérologicky hladiny protilátek, ale rovněž posilovat toto očkování alespoň jednou dávkou monovakcíny proti virové hepatitidě typu B (je-li hladina specifických protilátek nižší 10 mIU/ml).

7) Přechod na používání inaktivované vakcíny proti dětské přenosné obrně společně se zavedením šestivalentní vakcíny (tedy vícevalentní vakcíny než ty vakcíny, které byly dosud v českém očkovacím kalendáři používány) je velmi dobře vypracován. Trochu to kazí skutečnost podání 4. dávky šestivalentní vakcíny u dětí, které dosáhly 18. měsíce věku již v prosinci 2006 a podle prováděcích pokynů již nemají nárok na státem hrazenou 4. dávku (ačkoli pro ostatní děti tato možnost existuje), přestože termín tohoto očkování není ještě promeškán.

Nedostatky nové vyhlášky:

1) Celosvětově je k dispozici pouze jedna komerční šestivalentní vakcína s acelulární složkou proti dávivému kašli (Infanrix Hexa), což může vést k cenové nevýhodnosti a výpadkům dodávek.

2) Nová vyhláška nereflexuje poslední poznatky ze zemí, kde se již několik let používá k očkování proti dávivému kašli vakcíny s acelulární vakcinační složkou. V minulém roce byla v USA doporučena k boosteraci starších dětí a dospívajících (od 11-18 let) kombinovaná vakcína proti tetanu, záškrtu (se sníženou koncentrací vakcinační složky) a proti dávivému kašli (se sníženou koncentrací všech acelulárních složek) - označovanou jako Tdap, jako 6. dávku ve schématu očkování proti těmto třem infekčním

onemocněním. Na obhajobu této vyhlášky je však možné, že důvodem nezařazení tohoto očkování může být stávající skutečnost, že u nás dosud tyto vakcíny nebyly registrovány (Boostrix, Adacel). Navíc je pravda, že potřebnost zavedení této 6. dávky bude aktuální nejdříve za 10 let.

3) Tentokrát vyhláška v řadě očkování nediktuje schéma očkování, ale odkazuje na souhrn údajů o přípravků (registrovaný údaj vydaný výrobcem). To s sebou přináší mnoho zjednodušení, ale na druhou stranu i nepřesností, jako např. jak očkovat děti HBsAg pozitivních matek. Nová vyhláška odkazuje na SPC vakcíny Infanrix Hexa, kde je uvedeno doporučení, dále očkovat s touto vakcínou v 6., 10. a 14. týdnu, je-li novorozenec očkování monovakcínou proti virové hepatitidě typu B po narození. Navíc i výrobce se odvolává na doporučení "Expanded Program on Immunisation" (Rozšířený program imunizace). V případě, že by existoval další konkurenční přípravek, který by měl jiné doporučení v postupu schématu očkování v dané situaci, vznikl by nejasný a nejednoznačný pokyn pro postup v praxi. Z toho plyne, že je určitě více než vhodné ve vyhlášce uvedený postup sjednocovat a deklarovat.

4) V paragrafu 4 týkající se pravidelného očkování proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae b*, přenosné dětské obrně a virové hepatitidě B se v bodě 2 uvádí: "Přeočkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli se provede očkovací látkou proti těmto infekcím v době od dovršení pátého do dovršení šestého roku věku dítěte." Vzhledem k tomu, že se dále již nespecifikuje jakou vakcínu použít, tj. zda vakcínu s celobuněčnou pertusovou složkou (tradiční) nebo s acelulární pertusovou složkou, mohou v praxi vzniknout dohady. Proč by mohla být míněna celobuněčná pertusová vakcína vyplývá z obdobných očkovacích kalendářů u našich sousedů (např. v Rakousku se rovněž očkuje 4 dávkami šestivalentní vakcíny a 5. dávka očkování proti tetanu, záškrtu a dávivému kašli je prováděna tradiční vakcínou). Proč by se však naopak mohlo jednat o vakcínu s acelulární pertusovou složkou plyne z logiky tzv. "šetrnosti" vakcíny (což byl důvod jejího zavedení do očkovacího kalendáře).

5) Ve stejném paragrafu 4 v bodě 8 došlo asi k nechtěné chybě: "V případě dětí, které proti virové hepatitidě B nebyly očkovány podle odstavce 1, se provede toto očkování v době od dovršení dvanáctého do dovršení třináctého roku věku dítěte." Zde bylo opomenuto schéma očkování s monovakcínou proti virové hepatitidě typu B. I když je toto schéma již v praxi zavedeno (tj. podávají se 3 dávky v 0., 1. a 6. měsíci), mohl by se tento zavedený postup zaměnit s postupem očkování s šestivalentní vakcínou, při kterém se podávají celkem 4 dávky (0., 1., 2. a 6-12.) Takové schéma očkování proti virové hepatitidě typu B (prováděné s monovakcínou) rovněž existuje. Proto by bylo vhodné v nějakém metodickém pokynu postup nebo výklad sjednotit.

6) Pravidelné očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám je až na jednu významnou drobnost zachované. Zmíněnou drobností je uvolnění termínu podání 2. dávky této vakcíny, která se může podat kdykoli po 6-10 měsících po podání 1. dávky. Při přípravě této vyhlášky nebyly vzaty do úvahy poznatky z dob, kdy se připravovala a zaváděla vakcína proti příušnicím. Právě tato vakcína byla důvodem zavedení tehdy celosvětově podceňované 2. dávky tohoto očkování proti příušnicím. Tehdy se totiž ukázalo, že u vysokého procenta dětí očkovaných první dávkou v 15. měsíci a dále očkovaných v 5.-6. roku před zahájením povinné školní docházky došlo ke vzniku příušnic ve věku 2-5 let. Tuto klinickou účinnost potvrdily i virus neutralizační titry v sérech očkovaných dětí. Z tohoto důvodu byla druhá dávka vždy považována za základní (nikoli boosterující) a byla posunuta co nejbližší té první. Je pozoruhodné, že v současné době se podobné postupy definují a zvažují i v dalších zemích (např. v Rakousku už druhou dávku podávají po 28 dnech po podání 1. dávky). Nová vyhláška navíc nestanovuje alespoň nějaké časové ohraničení pro podání 2. dávky.

7) Vzhledem k tomu, že nebyla prokázána účinnost revakcinace proti TBC, revakcinace proti TBC měla být zrušena. Ze států EU revakcinují kromě ČR již jen Slovensko a Bulharsko.

8) Velkým nedostatkem nové vyhlášky je nezavedení očkování proti meningokokovým nákazám skupiny C (s konjugovanou vakcínou) do pravidelného očkování. Nová vyhláška přinesla mnoho pozitivního, ale svým obsahem nesnížila rizika morbidity v české dětské populaci. Zavedení nového očkování (proti meningokokovým nákazám) by mohlo zachránit více než jeden dětský život, což by zvýšené výdaje na celoplošné očkování české populace smysluplně vynahradilo. (8)

6. Porovnání současného imunizačního programu ČR s programem SR a Evropské unie

Imunizační program se v České republice zabezpečuje v souladu s cíly SZO č.7 "Zdraví pro všechny v 21.století". Tyto cíle předpokládají v roce 2008 eradikaci dětské obrny ve světě, eliminaci spalniček a neonatálního tetanu, redukci nových nosičů viru hepatitidy typu B minimálně o 80%, snížení incidence příušnic, pertusse a invazivních hemofilových infekcí pod 1/100 000 obyvatel, snížení incidence záškrtu pod 0,1/100 000 obyvatel, snížení výskytu kongenitálního zarděnkového syndromu pod 0,01/100 000 porodů a snížení incidence dalších infekčních onemocnění v časovém horizontu 10 - 15 let.

Zavedení pravidelného očkování hexavakcínou (hrazenou ze státního rozpočtu) v ČR vycházelo z potřeby naplnit cíle programu SZO v rámci prevence infekčních nemocí a uvést do souladu strategii očkování v ČR se strategií Evropské unie a to v následujících aspektech: harmonizace politiky očkování s ostatními státy Evropského společenství pokud jde typ používané vakcíny proti přenosné dětské obrně, naplnění doporučení Světové zdravotnické organizace (SZO) z roku 2003 v rámci globálního programu eradikace poliomyelitidy, odstranění reálného rizika, že živá dosud používaná očkovač látka proti poliomyelitidě bude s ohledem na plošné používání inaktivované očkovač látky v Evropě pro ČR nezajistitelná, ke snížení počtu aplikací u očkovaných dětí odstranění dosavadní nepřehlednosti v proočkovanosti. Kromě toho lze její další přínos

spatřit v tom, že obsahuje moderní očkovací látky s menším výskytem nežádoucích účinků.

Evropské imunizační programy jsou různé a od našeho kalendáře se odlišují v imunizaci proti tuberkulóze při použití BCG vakcíny. Při narození se stejně jako v ČR očkuje proti tuberkulóze v Polsku, na Slovensku, v Maďarsku, Slovinsku, Litvě, Estonsku, Finsku a Portugalsku. V Irsku a Španělsku se očkuje v některých okresech, kde existuje riziko. V ostatních zemích EU se proti tuberkulóze neočkuje. Dále se Irsko, Island, Nizozemí a Velká Británie odlišují aplikací konjugované vakcíny proti *N.meningitidis* typu C. Mnohé evropské země aplikují inaktivovanou vakcínu proti dětské obrně, která je povětšinou součástí pentavakcín a hexavakcín.(1,10,11,13)

Ze států, které zavedli pravidelné očkování hexavalentní vakcínou můžeme jmenovat například Německo, Rakousko, Belgie nebo Švédsko (zdroj z 22.12.2006). (10,11,13)

V sousední Slovenské republice také došlo ke změnám ve schématu pravidelného očkování. Od 1.1.2007 bylo zavedeno očkování hexavakcínou a očkuje se podle následujícího schématu:

Imunizační schéma pre rok 2007 – Slovenská republika

VEK DIEŤAŤA	DRUH OČKOVANIA	TYP OČKOVANIA
4. deň života	tuberkulóza (BCG)	I. dávka (základné očkovanie)
3. – 4. mesiac	diftéria, tetanus, pertussis acelulárna (DTPa) vírusová	I. dávka (základné očkovanie)
5. – 6. mesiac	hepatitída B (VHB) invazívne ochorenie nie vyvolané <i>Haemophilus</i>	II. dávka (základné očkovanie)
11. – 12. mesiac	<i>influenzae</i> b (Hib) detská obrna (IPV)	III. dávka (základné očkovanie)
od 15. mesiaca, najneskôr do 18. mesiaca života	morbilli, mumps, rubeola (MMR)	I. dávka (základné očkovanie)
v 3. roku života	diftéria, tetanus, pertussis celulárna (DTP)	IV. dávka (preočkovanie)
v 6. roku života	diftéria, tetanus, pertussis celulárna (DTPw)	V. dávka (preočkovanie)

	morbilli, mumps, rubeola (MMR)	II. dávka (preočkovanie)
v 11. roku života	vírusová hepatitída B (VHB)	3 dávky v schéme 0., 1., 6. mesiac
	tuberkulóza (BCG)	II. dávka (preočkovanie iba tuberkulín negat. detí)
v 13. roku života	diftéria, tetanus,	dt – VI. dávka (preočkovanie)
	detská obrna (dt-IPV)	polio – V. dávka (preočkovanie)

(12)

7. Bezpečnosť a reaktogenosť hexavalentných vakcín

Se zavedením používania novej hexavalentnej vakcíny v Českej republike sa nabíza otázka, zda je nová vakcína dostatočne bezpečná a dostatočne reaktogenná zejména v porovnaní s dosud používanými vakcínami. Taky bylo zajímavé porovnaní reaktogenosti a imunogenicity dvou hexavakcín dostupných na evropském trhu, Infanrix hexa a Hexavac. V Německu, kde se hexavalentní vakcínou očkuje už několik let byly provedeny studie zabývající se těmito otázkami.

Studie provedená v letech 2001–2003 v Hamburgu se zabývá hodnocením bezpečnosti hexavakcín. Jejím podnětem byla vznikající nedůvěra k těmto očkovacím látkám po úmrtích 5 dětí v Německu po očkování. Tato studie byla rozdělena do dvou částí. V první části (pilotní studie) byly porovnávány 2 vakcíny registrované v NSR a to Infanrix hexa a Hexavac. Bylo hodnoceno, jestli některá z vakcín je lépe tolerována. V druhé části studie měla být použita vakcína, která prokáže nižší výskyt vedlejších účinků. Všechny děti byly v době obou částí studie také očkovány trivalentní vakcínou Priorix (spalničky, zarděnky, příušnice). Ve studii bylo aplikováno 3658 polyvalentních (tri- a hexavalentních) vakcín 1997 dětem v rámci základního očkovacího schématu. Lokální reakce byly pozorovány u vakcíny Priorix v 0.0%, u Infanrix hexa v 0.46% a u Hexavac v 3.1%. Ze studie vyplynula vysoká bezpečnost vakcín Priorix a Infanrix hexa. Na základě této studie mohly být hexavakcíny doporučeny k pravidelnému očkování dětí ve všech evropských zemích. (5)

V roce 2004 byla provedena jiná studie lékaři dětské kliniky v Mainz. Úkolem bylo porovnat bezpečnost, reaktogenitu a imunogennost vakcíny Infanrix hexa a dříve používaných a samostatně očkovaných vakcín: pentavalentních proti difterii, tetanu, pertussi, inaktivované vakcíny proti poliomyelitidě a proti invazivnímu hemofilovému onemocnění a monovalentní vakcíny proti hepatitidě B. Očkováno bylo 2163-krát hexavakcínou a 720-krát penta- a monovalentní vakcínou. Přibližně stejná bezpečnost a reaktogenita byla prokázána u obou skupin očkovaných, stejně jako dobrá imunitní odpověď na všechny antigenní komponenty. To potvrdilo vysokou bezpečnost, toleranci a imunogenitu v alternativním podání Infanrix hexa proti separátně podaným vakcínám.

(14)

Skupina lékařů v Mnichově zaměřila svoji studii na perzistenci protilátek u dětí očkovaných dvěma různými hexavalentními vakcínami a to Hexavac a Infanrix hexa. Ve studii byly vyhodnoceny také imunogennost a reaktogenita boosterované vakcinace. Do studie bylo zahrnuto 329 dětí, očkovaných v 2., 4. a 6. měsíci a to vakcínou Infanrix hexa (166 dětí) a vakcínou Hexavac (163 dětí). Boosterovaná vakcinace byla provedena v 12. – 19. měsíci věku. Koncentrace protilátek byly měřeny těsně před a v odstupu 1 měsíce po boosterované vakcinaci. Preboostrová perzistence protilátek proti HBsAg, PRP a poliioviru byly signifikantně vyšší u dětí očkovaných Infanrix hexa než u dětí očkovaných vakcínou Hexavac. Boostrování Infanrix hexa vyvolalo silnou imunitní odpověď na všechny antigeny bez závislosti na typu podané vakcíny v základním schématu očkování. Incidence klinicky relevantních nežádoucích účinků se signifikantně nelišila mezi obouma primárními skupinami, i když incidence lokálních symptomů se zdála být častější u dětí očkovaných Infanrix hexa. V souhrnu ze studie vyplývá, že boosterovaná vakcinace Infanrix hexa v průběhu druhého roku života je imunogenní a dobře tolerovaná a poskytuje dostatečnou ochranu nezávisle na vakcíně použité v základním schématu očkování. (9)

Diskuse.

Ve své diplomové práci jsem se zabývala porovnáním předchozí (č.439/2000) a nové (č.537/2006) vyhlášky o očkování proti infekčním nemocem a přínosem nové strategie očkování pro zdraví populace.

Zavedením nových pravidel se Česká republika svým očkovacím programem zařadila mezi nejvyspělejší státy Evropské unie jako je Německo nebo Rakousko. Svůj očkovací program přizpůsobila požadavkům Světové zdravotnické organizace a přispěla k harmonizaci očkovacího programu v Evropské unii.

Nová vyhláška č. 537/2006 Sb. ze dne 29.11.2006 o očkování proti infekčním nemocem vstoupila v platnost 1.1.2007. Upravuje zásadním způsobem očkování, protože zavádí používání šestivalentní vakcíny (hexavakcíny), která v jedné dávce obsahuje antigeny proti dávivému kašli v acelulární formě, proti tetanu, proti záškrtu, proti invazivním onemocněním vyvolaným *Haemophilus influenzae* b, proti virové hepatitidě B a proti přenosné dětské obrně v inaktivované formě. Vakcína je hrazena ze státního rozpočtu. Je spojena se šetrnějším způsobem očkování a obsahuje moderní očkovací látky s menším výskytem nežádoucích účinků.

Z mé práce vyplývají následující poznatky: změnou očkovacího kalendáře, tj. nahrazením dosud používané čtyřvazebné očkovací látky za šestivazebnou došlo k harmonizaci politiky očkování s ostatními státy Evropského společenství pokud jde typ používané vakcíny proti přenosné dětské obrně, k naplnění doporučení Světové zdravotnické organizace (SZO) z roku 2003, která v rámci globálního programu eradikace poliomyelitidy zcela jasně doporučuje zavést ve státech prostých tohoto onemocnění podávání inaktivované očkovací látky (IPV). V ČR byla dosud jako v jednom z posledních států Evropy používána očkovací látka živá. Doporučeným postupem SZO dojde ke snížení rizika vzniku poliomyelitidy vyvolané oslabenými živými vakcinálními kmeny a taky k odstranění reálného rizika, že živá dosud používaná očkovací látka proti poliomyelitidě bude s ohledem na plošné používání inaktivované očkovací látky v Evropě pro ČR nezajistitelná. Kromě toho budou děti zatěžovány menším počtem aplikací očkovacích látek. Nový očkovací program přispěl taky k odstranění dosavadní nepřehlednosti v proočkování. Taky došlo k naplnění doporučení závěrů Poradního

sboru ministra zdravotnictví pro preventabilní infekce z roku 2004, který doporučil zavedení hexavakcíny do očkovacího kalendáře právě s přihlédnutím k doporučení SZO. Moje práce obsahuje i kapitolu o bezpečnosti a reaktogenosti hexavalentních vakcín. Informace v ní obsažené pochází z publikací výsledků třech studií provedených v Německé spolkové republice, která má s jejich používáním už víceletou zkušenost. Ze studií vyplývá, že komerčně vyráběné hexavakcíny jsou bezpečné, dostatečně imunogenní a málo reaktogenní.

Závěr.

Prioritním úkolem na roky 2006 – 2010 v rámci plnění imunizačního programu v ČR je harmonizace pravidelného povinného očkování s ostatními státy Evropské unie. V současnosti očkování v zemích EU směřuje k zjednodušení očkovacího schématu používáním polyvalentních kombinovaných očkovacích látek a k rozšiřování palety celoplošného očkování dětí. Strategie imunizace v České republice v příštích pěti letech by měla zohledňovat jak rozšiřování palety očkování tak i zavádění polyvalentních a méně reaktogenních očkovacích látek.

Souhrn.

Očkování, nebo-li aktivní imunizace, je nejvýznamnějším a vysoce účinným opatřením v boji proti infekčním nemocem. Má rozhodující vliv na snížení výskytu infekčních onemocnění, dokonce se některé z nemocí podařilo eliminovat či úplně eradikovat. Odhaduje se, že tímto postupem je zabráněno přibližně 3 miliónům úmrtí každý rok. To by nebylo možné bez celosvětové koordinace imunizačních programů, kterou se zabývá Světová zdravotnická organizace. Ve většině zemí byly vypracovány národní imunizační programy, které se liší na jednotlivých kontinentech i v rámci jednotlivých zemí. Cíl ale zůstává stejný: snížit výskyt infekčního agens v populaci a celosvětově pracovat na postupné eradikaci onemocnění, vůči kterým je možno očkování úspěšně použít.

Cílem mé práce bylo postihnout změny ve strategii pravidelného očkování dětí v České republice. Zabývala jsem se okolnostmi proč k nim došlo a jak se přizpůsobují cílem Světové zdravotnické organizace. Zabývala jsem se okolnostmi, proč k nim došlo a jak se přizpůsobují postupům Světové zdravotnické organizace. Také jsem se zabývala porovnáním očkovacího programu ČR s ostatními evropskými zeměmi se snahou zachytit, jestli dochází k sjednocování očkovacích programů. Nevynechala jsem ani otázku bezpečnosti a imunogennosti nové hexavalentní vakcíny, zavedené při těchto změnách do očkovacího kalendáře.

Česká republika změnami zavedenými v rámci nové očkovací strategie, podloženými vyhláškou č. 537/2006, která vstoupila v platnost 1.1.2007 se zařadila mezi nejvyspělejší země Evropské unie co se týče imunizačních programů. Nová vyhláška přináší hned několik pokroků v strategii aktivní imunizace a je vidět velkou snahu naplnit cíl Světové zdravotnické organizace „Zdraví pro všechny v 21.století“. Má ještě několik nedostatků, které je však prostor napravit v budoucnosti dalšími úpravami a dodatky, tak aby i Česká republika mohla co nejvíc přispět k zdraví ve světě pro všechny.

Summary.

Vaccination, or active immunization, is the most important and a highly effective measure in the fight against infectious diseases. It has a decisive influence on the decrease of the number of infectious diseases, with some diseases eliminated or eradicated altogether. According to estimates, vaccination prevents around 3 million deaths every year. This would not be possible without the worldwide coordination of immunization programmes, one of the many aims of the World Health Organization. Most countries in the world have elaborated national immunization programmes, varying from continent to continent and from country to country. The aim, however, stays the same: to decrease the number of occurrences of the infectious agent in the population and to work worldwide on the gradual eradication of those diseases which can be prevented by vaccination.

The aim of my work was to cover changes in the strategy of the regular vaccination of children in the Czech Republic. I studied why the changes happened and how they adjust to the aims of the World Health Organization. I also compared the Czech immunization strategy with those of other European countries, trying to establish whether there is a tendency to harmonize the vaccination programmes within the European Community. Furthermore, I addressed the issue of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the new hexavalent vaccine, introduced by these changes into the children immunization schedule.

With the changes in the immunization strategy introduced by Decree No. 537/2006, in effect since 1st January 2007, the Czech Republic has become one of the most developed European countries in terms of immunization programs. Introducing several progressive measures in the strategy of active immunization, the new decree represents a great effort to fulfil the aim of the World Health Organization, „Health for everyone in the 21st century“. Even though the decree still has some imperfections, these can be improved through future amendments, so that the Czech Republic can fully contribute to achieving good health for everyone in the world.

Seznam použité literatury:

1. Beran, J., Havlík, J., Vonka, V.: Očkování. Minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén, 2005
2. Cikrt, T.: Hexavakcína – více bezpečí pro české děti. [on-line] Praha: Ministerstvo zdravotnictví, 2007 [cit. 15.5.2007] Dostupné z: <<http://www.mzcr.cz>>.
3. Dáňová, J.: Kontraindikace očkování a používání alternativních vakcín u dětí v České republice. Praha, 2007, Disertační práce.
4. Gopfertová, D., Dáňová, J., Škovránková, J.: Očkování – otázky, omyly, obecné informace. Praha: Triton, 2005
5. Lackmann, G.M.: Comparative investigation of the safety of hexavalent vaccines for primary scheduled infant immunizations in Germany over a time period of 2 years. Med Sci Monit. 2004 Sep;10(9):P.96-8. Epub 2004 Aug 20.
6. Lebl, J., Provazník, K., Hejčmanová, L.: Preklinická pediatrie. Praha: Galén, 2003
7. Petráš, M.: Očkovací kalendář v ČR (2007), [on-line] Praha, 2007. [cit. 15.5.2007] Dostupné z: <<http://www.vakciny.net>>.
8. Petráš, M.: Poznámky k nové vyhlášce č. 537/2006, [on-line] Praha, 2007 [cit. 15.5.2007] Dostupné z: <www.vakciny.net>.
9. Tichmann, I. 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 Nov-Dec; 2(6): P. 249-54. Epub 2006 Nov 27.
10. Vaccine Schedule Selection Form, [on-line], World health organization, 2006 [cit. 20.5.2007] Dostupné z: <<http://www.who.int/vaccines>>
11. <<http://www.cdc.gov>>
12. Imunizačná schéma pre rok 2007, [on-line] Bratislava: Ústav verejného zdravia, 2006 [cit. 20.5.2007] Dostupné z : <<http://www.uvzsr.sk>>
13. <<http://www.who.int>>
14. Zepp, F. et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and

Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants.
Vaccine. 2004 Jun 2;22(17-18): 2226-33