VAKCINOLOGIE 2/2024

ČTVRTLETNÍK PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE, PEDIATRY, INFEKTOLOGY, VIROLOGY A MIKROBIOLOGY

Z OBSAHU

PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPER)

Očkování proti záškrtu, tetanu a pertusi vakcínou DTaP u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk
Vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis with the DTaP vaccine in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Prevence infekcí respiračním syncyciálním virem v dětském věku
Prevention of respiratory syncytial virus infections in children

Návrat záškrtu?
The return of diphtheria?

NOVINKY VE VAKCINOLOGII (NEWS IN VACCINOLOGY)

Dlouhý covid – výzva pro preventivní opatření programů veřejného zdraví
Long Covid – a Call for Preventive Measures for Public Health Programmes

ISSN 1802-3150 Indexed in: Embase, Scopus www.vakcinologiecasopis.cz

POZVÁNKA NA KONFERENCI

Generální partner

BECKMAN COULTER

Pořadatel

EEZY

Zveme vás co nejsrdečněji na dvoudenní odbornou konferenci

DIGI transformace 360°

Digitální budoucnost medicíny ze všech úhlů pohledu

6.–7. 11. 2024, Grandior hotel Praha

Původně konference Digitalizace laboratoří

Vybíráme z programu:

Úvodní příspěvek:

Bc. Petr Foltýn, ředitel Národního centra elektronického zdravotnictví, MZ ČR

Garanti jednotlivých diskusních bloků:

prof. MUDr. Miloš Táborský, Csc., FESC, FACC, MBA, přednosta I. interní kliniky – kardiologické FN Olomouc a Univerzity Palackého v Olomouci, vedoucí Národního telemedicínského centra FN Olomouc

doc. MUDr. Ján Dudra, PhD., MPH, zástupce ředitele pro zdravotní služby, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav

MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.,
vedoucí Ústavu klinické biochemie a hematologie, FN Plzeň

2. den – návštěva robotického pracoviště s překvapením
Návštěva robotického výzkumného pracoviště TESTBED Českého institutu informatiky, robotiky a kybernetiky ČVUT Praha

Registrace na www.eezy.cz nebo přes QR kód

VAKCINOLOGIE

Vaccinology

Ročník (Volume) 18, 2024, číslo (Number) 2

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
LF UK Hradec Králové

Redakční rada (Editorial Board)

prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

MUDr. Hana Cabrnochová, MBA
OSPDL, Praha

MUDr. Daniel Dražan
DD ordinace, Jindřichův Hradec

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

prof. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada (International Editorial Board)

prof. Zsófia Mészner, M.D.
Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

prof. Vytautas Usonis, M.D.
Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Odpovědný redaktor (Editor)

Mgr. Lukáš Malý
e-mail: vakcinologie@eezy.cz

Vydavatel (Publisher)

EEZY Publishing, s.r.o.
www.eezy.cz

Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Lukáš Malý

Obchodní oddělení (Advertising)

e-mail: kupcova@eezy.cz

DISTRIBUCE (Distributed by)

SEND Předplatné, spol. s r.o., Ve Žlíbku 1800/77,
hala A3, 193 00 Praha 9
tel. 225 985 225, Mobil: 777 330 370
e-mail: mf@send.cz, www.send.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

GRAFOTECHNA PLUS, s. r. o.

Všechny publikované články procházejí recenzí (A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 3. 10. 2024.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© EEZY Publishing, s.r.o., 2024

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

EDITORIAL

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

jednadvacáté století se projevuje prudkým nárůstem nových a znovu se objevujících infekčních onemocnění. Nejsou to jen různé koronaviry, které postupně vyvolaly epidemie SARS, MERS či covidu 19. Prudce stoupá nemocnost na spalničky, příušnice či parazitární svrab. Naprosto katastroficky zasáhla Českou republiku vlna černého kašle, kdy jsme se dostali na čísla srovnatelná s obdobím 2. světové války. V poslední době je pozornost upřena opět na opičí neštovice (Mpox), ale i různé encefalitidy přenášené komáry. Oteplující se klima přispívá k šíření přenašečů ze subtropů do mírného pásma. Zároveň se však musíme potýkat s výzvami, které přináší rostoucí množství dezinformací, změny v chování populace a přetrvávající nerovnosti v přístupu k očkování.

Jedním z klíčových témat podzimu je pokračující boj proti respiračním onemocněním, včetně nových variant virů, které se neustále vyvíjejí. Covid-19 stále hraje důležité místo v jejich spektru. Nově přicházející mutace KP.3 či KP.3.1.1 jsou poměrně agresivní a vytlačují mutace předchozí. Klinicky však nezavdávají důvod k vážným obavám. Epidemiologicky vidíme už během srpna narůstající vlnu, která bude v podzimních měsících postupně kulminovat.

Neméně důležitá je i problematika očkování v globálním kontextu. V této oblasti sledujeme významné pokroky, ale i překážky, které stojí v cestě k dosažení univerzálního očkovacího pokrytí. Zkušenosti z různých částí světa nám ukazují, že úspěch závisí nejen na vědeckém pokroku, ale také na sociálních, ekonomických a politických faktorech. Jen pro ilustraci, podle WHO klesla celosvětově proočkovanost proti covidu-19 na 0,5 % maxima. To může být v seniorských kategoriích poměrně zásadní problém.

Naším cílem je poskytovat vám aktuální, vědecky podložené informace a podporovat dialog mezi odborníky, zdravotníky a veřejností. Věříme, že náš časopis vám je cenným průvodcem na cestě k lepší ochraně zdraví naší společnosti prostřednictvím očkování.

Přejeme vám inspirativní čtení a těšíme se na vaše názory a příspěvky k tématům, která vás zajímají.

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

OBSAH 2 /2024

EDITORIAL 71

PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPER)

Očkování proti záškrtu, tetanu a pertusi vakcínou DTaP u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk
Vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis with the DTaP vaccine in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation

Šárka Rumlarová, Pavel Kosina, Jana Haltmar, Věra Pellantová, Roman Chlíbek 74

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Prevence infekcí respiračním syncyciálním virem v dětském věku
Prevention of respiratory syncytial virus infections in children

Daniel Dražan, Hana Cabrnochová 84

Návrat záškrtu?
The return of diphtheria?

Kateřina Fabiánová 88

NOVINKY VE VAKCINOLOGII (NEWS IN VACCINOLOGY)

Dlouhý covid – výzva pro preventivní opatření programů veřejného zdraví
Long Covid – a Call for Preventive Measures for Public Health Programmes

Vanda Boštíková, Hana Střítecká, Jan Brixi 94

DOPORUČENÍ (GUIDELINES)

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP a České neonatologické společnosti ČLS JEP k očkování předčasně narozených novorozenců 98

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování dětí a adolescentů ve věku 0–17 let proti pneumokokovým onemocněním 100

PORADNA (CONSULTING)

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti ČLS JEP 104

Vaxneuvance®
pneumokoková 15valentní konjugovaná vakcína [protein CRM_{197}], adsorbovaná

Už v prvním roce života.[1]

Vaxneuvance® přináší kombinaci silné imunogenity a širokého sérotypového pokrytí.[1]

Pro děti PLNĚ HRAZENA ze zdravotního pojištění[2, 3, *]

***** Dle § 30 odst. 2 písm. j) zákona o veřejném zdravotním pojištění (ve znění účinném od 1. 1. 2024) je hrazeno očkování a léčivé přípravky obsahující očkovací látky proti pneumokokovým infekcím, pokud byly všechny dávky očkovací látky aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je též přeočkování provedené do patnáctého měsíce věku pojištěnce. Hrazenou službou je dále i očkování provedené po uplynutí lhůt stanovených v uvedeném ustanovení, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce. Hrazené očkovací látky schvaluje Ministerstvo zdravotnictví a zveřejňuje je formou sdělení ve Sbírce zákonů a mezinárodních smluv.[3] Toto sdělení bylo zveřejněno dne 8. 2. 2024.[2] Dále hrazeno také pro pojištěnce s rizikovými faktory zdravotního stavu dle § 30 odst. 2 písm. k) zákona o veřejném zdravotním pojištění.[3]

Zkrácená informace: Vaxneuvance® injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (15valentní, adsorbovaná). Kvalitativní a kvantitativní složení: 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Streptococci pneumoniae serotypi 1,3,4,5,6A,7F,9V,14,18C,19A,19F,22F,23F,33F[1,2] polysaccharidum á 2,0 mikrogramů, Streptococci pneumoniae serotypi 6B[1,2] polysaccharidum á 4,0 mikrogramů. [1,2]Konjugován s proteinovým nosičem CRM_{197} a adsorbován na adjuvans fosforečnan hlinitý. Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 125 mikrogramů hliníku (Al^{3+}) a přibližně 30 mikrogramů proteinového nosiče CRM_{197}. **Terapeutické indikace:** indikováno k aktivní imunizaci za účelem prevence invazivního onemocnění, pneumonie a akutního zánětu středního ucha způsobených bakterií Streptococcus pneumoniae u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do méně než 18 let. Indikováno k aktivní imunizaci za účelem prevence invazivního onemocnění a pneumonie způsobené bakterií *Streptococcus pneumoniae* u jedinců ve věku 18 let a starších. **Dávkování a způsob podání: kojenci a děti ve věku od 6 týdnů do méně než 2 let:** Doporučený imunizační režim se skládá ze 3 dávek Vaxneuvance, každá po 0,5 ml. 1. dávka se podává nejdříve v 6. týdnu věku, přičemž 2. se podává o 8 týdnů později. Podání 3. (posilovací) dávky se doporučuje mezi 11. a 15. měsícem věku. Alternativně lze podat imunizační režim složený ze 4 dávek Vaxneuvance, každá po 0,5 ml. Tato primární série se skládá ze 3 dávek, přičemž 1. dávka se podává nejdříve v 6. týdnu věku, s intervalem 4 až 8 týdnů mezi dávkami primární série. Podání 4. (posilovací) dávky se doporučuje mezi 11. a 15. měsícem věku a nejméně 2 měsíce po třetí dávce. *Předčasně narození kojenci (<37 gestačních týdnů při narození)* - Doporučený imunizační režim se skládá ze 3dávkové primární série Vaxneuvance, následované čtvrtou (posilovací) dávkou, každá po 0,5 ml, stejné podání jako pro 3dávkovou primární sérii následovanou posilovací dávkou. *Předchozí vakcinace jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínou* - Kojenci a děti, kteří zahájili imunizaci jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínou mohou na Vaxneuvance přejít kdykoli během schématu. **Doočkovací (catch-up) schéma pro děti ve věku od 7 měsíců do méně než 18 let:** *Neočkovaní kojenci ve věku od 7 měsíců do méně než 12 měsíců* 3 dávky, každá po 0,5 ml, přičemž první dvě se podávají s odstupem nejméně 4 týdnů. 3. (posilovací) dávka se doporučuje po dosažení věku 12 měsíců, přičemž odstup od 2. dávky je nejméně 2 měsíce. *Neočkované děti ve věku od 12 měsíců do méně než 2 let* - 2 dávky, každá po 0,5 ml, s intervalem mezi dávkami 2 měsíce. *Neočkovaní nebo nedoočkovaní děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let* - 1 dávka (0,5 ml). Pokud byla podána předchozí pneumokoková konjugovaná vakcína, musí před podáním Vaxneuvance uplynout nejméně 2 měsíce. **Očkovací schéma pro jedince ve věku 18 let a starší:** 1 dávka (0,5 ml). Nebyla stanovena potřeba opakované vakcinace následnou dávkou Vaxneuvance. *Zvláštní skupiny pacientů:* Jedincům, kteří mají jedno nebo více základních onemocnění, které je predisponuje/ predisponují ke zvýšenému riziku pneumokokového onemocnění (jako jsou jedinci se srpkovitou anémií nebo s infekcí virem lidské imunodeficience (HIV) nebo jedinci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) nebo imunokompetentní jedinci ve věku 18 až 49 let s rizikovými faktory pro pneumokokové onemocnění), může být podána jedna nebo více dávek Vaxneuvance. Způsob podání: nutno aplikovat intramuskulární injekcí. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců nebo *m. deltoideus* v oblasti horní části paže u dětí a dospělých. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC nebo na kteroukoli vakcínu obsahující difterický toxin. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vaxneuvance nesmí být aplikována intravaskulárně. Stejně jako je tomu u všech injekčních vakcín, má být i po podání této vakcíny vždy k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácné anafylaktické příhody. Souběžné onemocnění: Vakcinace má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí. Přítomnost méně závažné infekce a/nebo malé zvýšení tělesné teploty není důvodem k odložení vakcinace. Trombocytopenie a poruchy koagulace: Jako je tomu u jiných i.m. injekcí, jedincům na antikoagulační léčbě nebo jedincům s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace (hemofilie), je nutno tuto vakcínu podávat s opatrností. Vaxneuvance lez podat s.c., pokud potenciální přínos jasně převažuje rizika. Apnoe u předčasně narozených kojenců: u velmi předčasně narozeným (≤ 28. gestačním týdnem) kojencům a zvláště těm, kteří měli respirační nezralost, je nutno brát v potaz potenciální riziko apnoe a je potřeba monitorovat dech po dobu 48-72 hodin . Jelikož jsou přínosy vakcinace v této věkové skupině kojenců velké, nemá být vakcinace obecně odpírána ani odkládána. Imunokompromitovaní jedinci: mohou mít sníženou protilátkovou odpověď. Údaje o bezpečnosti a imunogenitě Vaxneuvance nejsou k dispozici od jedinců z jiných specifických imunokompromitovaných skupin než uvedených výše a vakcinaci je nutno individuálně zvážit. Ochrana: Stejně jako u jakékoliv vakcíny, nemusí vakcinace Vaxneuvance zajistit ochranu všem očkovaným. Vaxneuvance bude chránit pouze proti sérotypům bakterie *Streptococcus pneumoniae,* které jsou ve vakcíně obsaženy. Sodík: Tento LP obsahuje méně než 1 mmol (23 miligramů) sodíku v jedné dávce, tzn. je v podstatě „bez sodíku". **Interakce:** Různé injekční vakcíny je vždy nutno aplikovat do různých injekčních míst. Imunosupresivní terapie mohou imunitní odpovědi na vakcíny snižovat. Kojenci a děti ve věku od 6 týdnů až do méně než 2 let: Vaxneuvance lze podávat současně s kterýmkoli z následujících vakcinačních antigenů, buď ve formě monovalentních nebo kombinovaných vakcín: záškrt, tetanus, černý kašel, poliomyelitida (sérotypy 1, 2 a 3), hepatitida A i B, *Haemophilus influenzae* typu b, spalničky, příušnice, zarděnky, plané neštovice a rotavirová vakcína. Děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let: Pro podávání vakcíny Vaxneuvance současně s jinými vakcínami nejsou k dispozici žádné údaje. Dospělí: Vakcínu Vaxneuvance lze podávat současně se sezónní kvadrivalentní vakcínou proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaná). Pro souběžné podání vakcíny Vaxneuvance s jinými vakcínami nejsou k dispozici žádné údaje. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Zkušenosti s podáváním Vaxneuvance těhotným ženám jsou omezené. Podání vakcíny Vaxneuvance v těhotenství má být zvažováno pouze v případě, pokud možné přínosy převáží jakákoli potenciální rizika pro matku a plod. Není známo, zda se Vaxneuvance vylučuje do mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádná data o vlivu Vaxneuvance na fertilitu u lidí. **Nežádoucí účinky:** Kojenci a děti ve věku od 6 týdnů do méně než 2 let: Na základě výsledků u 3 589 účastníků byly nejčastějšími nežádoucími účinky byly pyrexie ≥38 °C (75,2 %), podrážděnost (74,5 %), somnolence (55,0 %), bolest v místě injekce (44,4 %), erytém v místě injekce (41,7 %), snížení chuti k jídlu (38,2 %), indurace v místě injekce (28,3 %) a otok v místě injekce (28,2 %). Většina zaznamenaných uvedených nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná (na základě intenzity nebo velikosti) a byla krátkého trvání (≤3 dny). Závažné reakce (definované jako extrémní sklíčenost nebo neschopnost obvyklých aktivit nebo reakce v místě injekce o velikost >7,6 cm) se po kterékoliv dávce vyskytly u ≤3,5 % kojenců a dětí, kromě podrážděnosti, která se vyskytla u 11,4 % účastníků. Děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let: Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest v místě injekce (54,8 %), myalgie (23,7 %), otok v místě injekce (20,9 %), erytém v místě injekce (19,2 %), únava (15,8 %), bolest hlavy (11,9 %), indurace v místě injekce (6,8 %) a pyrexie ≥38 °C (5,6 %). Většina zaznamenaných uvedených nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná (na základě intenzity nebo velikosti) a krátkého trvání (≤3 dny); závažné reakce (definované jako viz Kojenci a děti ve věku od 6 týdnů do méně než 2 let) se vyskytly u ≤4,5 % dětí a dospívajících. Dospělí ve věku 18 let a starší: V souhrnné analýze 7 studií byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě injekce (64,6 %), únava (23,4 %), myalgie (20,7 %), bolest hlavy (17,3 %), otok v místě injekce (16,1 %), erytém v místě injekce (11,3 %) a artralgie (7,9 %). Většina zaznamenaných NÚ byla v celém klinickém programu mírná (na základě intenzity nebo velikosti) a krátkého trvání (≤ 3 dny); závažné reakce (definované jako příhoda, která brání normálním denním aktivitám nebo reakce v místě injekce o velikosti > 10 cm) se vyskytly u ≤ 1,5 % dospělých. Pro kompletní informaci viz SPC kapitola 4.8. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. Vaxneuvance má být po vyjmutí z chladničky podána co nejdříve. V případě, že dojde k dočasným teplotním výkyvům, údaje o stabilitě ukazují, že vakcína Vaxneuvance je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 48 hodin. **Balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce s pístovou zátkou a krytem hrotu.Velikosti balení po 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkačkách buď bez jehel, nebo s 1 nebo se 2 samostatnými jehlami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo/čísla:** EU/1/21/1591/001,002,003,004,005,006,007 **Datum revize textu:** 16.11.2023 **RCN:** 000026511-CZ

Výdej léku je vázaný na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro stanovené skupiny pacientů (viz Metodický postup k vykazování očkování dostupný na https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/ockovani/metodicky-postup-k-vykazovani-ockovani). V případě dotazů kontaktuje příslušnou zdravotní pojišťovnu. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC Vaxneuvance®. **2.** Sdělení Ministerstva zdravotnictví č. 23/2024 Sb.: Sdělení Ministerstva zdravotnictví o antigenním složení očkovacích látek proti pneumokokovým infekcím pro očkování v dětském věku a u pojištěnců s rizikovými faktory zdravotního stavu. In: Sbírka zákonů a mezinárodních smluv. ISSN 3029-5092. Dostupné z: https://www.e-sbirka.cz/sb/2024/23?zalozka=text. **3.** Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů – § 30 odst. 2 písm. j) a k).

MSD

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564
Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz

CZ-PVC-00167 (1.0)
02/2024

Očkování proti záškrtu, tetanu a pertusi vakcínou DTaP u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk

Vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis with the DTaP vaccine in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation

Šárka Rumlarová,[1,2] Pavel Kosina,[2] Jana Haltmar,[2] Věra Pellantová,[2] Roman Chlíbek[1]

[1]Vojenská lékařská fakulta Univerzity obrany, Hradec Králové

[2]Centrum pro očkování a cestovní medicínu, Klinika infekčních nemocí Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Úvod: Transplantace krvetvorných buněk (HSCT) je postup používaný v terapii nemocných s hematologickými malignitami. Léčba vede ke ztrátě imunitní ochrany získané očkováním nebo prodělaním infekce, proto jsou pacienti po HSCT revakcinováni. Jejich odpověď na očkování je snížená, a tak je snaha účinnost vakcinace zlepšit různými postupy. K nim patří použití očkovacích látek s vyšším obsahem vakcinálních antigenů, běžně používaných k primovakcinaci kojenců, konkrétně při očkování proti tetanu, záškrtu a pertusi (DTaP).
Cíl: Práce si klade za cíl ověřit bezpečnost a toleranci očkování DTaP vakcínou (Infanrix) u dospělých pacientů po HSCT a přispět k datům o účinnosti tohoto očkování.
Metodika: Pacienti po alogenní HSCT byli očkovaní vakcínou Infanrix a byly sledovány celkové a lokální reakce po očkování. Po dokončení vakcinace byly změřeny hladiny protilátek proti tetanu, difterii, pertusi a pertusovému toxinu. Výsledky byly porovnány s hladinami protilátek v kontrolní skupině pacientů, kteří byli očkováni vakcínou s nižším obsahem antigenů dTap-IPV (Boostrix Polio).
Výsledky: U 60 pacientů očkovaných Infanrixem byla nejčastější vedlejší reakcí bolest v místě aplikace (po 20 % dávek). Celkové reakce (únava, teplota) se vyskytly po 1 % dávek. Intenzita reakcí byla mírná, neobjevily se žádné závažné vedlejší reakce. Mediány hladin protilátek proti tetanu byly po očkování v obou skupinách podobné (4,94 IU/ml, resp. 4,16 IU/ml), titry protilátek proti difterickému toxinu byly po Infanrixu vyšší (1,01 IU/ml, resp. 0,32 IU/ml). Medián hladin IgG protilátek proti pertusi byl 19,5 IU/ml, resp. 10,5 IU/ml, u protilátek proti pertusovému toxinu byl medián 24 IU/ml, resp. 8 IU/ml ve skupině očkované Infanrixem, resp. v kontrolní skupině.
Závěr: Výsledky svědčí pro dobrou toleranci vakcíny s vyšším obsahem diftertických a pertusových antigenů u dospělých po HSCT. Postvakcinační reakce byly jen mírné, převážně lokální. Hladiny protilátek po očkování DTaP vakcínou byly srovnatelné (pro tetanus) či vyšší (pro záškrt a pertusi) než po aplikaci dTap-IPV vakcíny.

Klíčová slova: **transplantace krvetvorných buněk, vakcinace, difterie, pertuse**

Summary

Introduction: Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a procedure used to treat patients with hematological malignancies. The treatment leads to a loss of immune protection acquired through vaccination or infection, so patients are revaccinated after HSCT. Their response to vaccination is reduced and efforts are being made to improve the efficacy of vaccination using various methods. These include the use of vaccines with a higher content of vaccine antigens, commonly used for infant primovaccination, specifically tetanus, diphtheria and pertussis vaccination (DTaP).
Objective: The aim of this study is to assess the safety and tolerance of DTaP vaccine (Infanrix) in adult patients after HSCT and to contribute to data on the efficacy of this vaccination.
Methods: Patients after allogeneic HSCT were vaccinated with Infanrix vaccine and overall and local reactions after vaccination were monitored. Antibody levels against tetanus, diphtheria, pertussis and pertussis toxin were measured after completion of vaccination. The results were compared with antibody levels in a control group of patients who had had a vaccine with lower levels of antigens dTap-IPV (Boostrix Polio).
Results: In 60 patients vaccinated with Infanrix, the most common adverse reaction was injection site pain (after 20 % of doses). General reactions (tiredness, fever) occurred in 1 % of doses. The severity of the reactions was moderate and no

serious adverse reactions occurred. Median tetanus antibody levels after vaccination were similar in both groups (4.94 IU/ml and 4.16 IU/ml, resp.), while diphtheria toxin antibody titres were higher after Infanrix (1.01 IU/ml and 0.32 IU/ml, resp.). The median levels of IgG antibodies to pertussis were 19.5 IU/ml and 10.5 IU/ml, resp., and the median levels of antibodies to pertussis toxin were 24 IU/ml and 8 IU/ml in the Infanrix and control groups, resp.
Conclusion: The results support good tolerance of the vaccine with higher diphtheria and pertussis antigen content in adults after HSCT. Reactions after vaccination were mild and mostly local. Antibody levels after DTaP vaccination were comparable (for tetanus) or higher (for diphtheria and pertussis) than after dTap-IPV vaccination.

Keywords: **hematopoietic cell transplantation, vaccination, diphtheria, pertussis**

Vakcinologie 2024;18(2):74–83

Úvod

Transplantace kmenových krvetvorných buněk (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT) je léčebným postupem pro vybraná hematologická onemocnění, některé poruchy imunitního systému a určitá metabolická onemocnění. Nejčastěji se HSCT provádí pro hematologickou malignitu (až 90 % indikací): myeloidní malignity, lymfoidní malignity a mnohočetný myelom. Nemocní s hematoonkologickým onemocněním před vlastní HSCT i následně po převodu štěpu podstupují vysoce imunosupresní léčbu a dochází ke ztrátě imunitní ochrany proti infekcím, které v minulosti prodělali nebo proti nim byli očkováni. Infekční onemocnění tak představují pro pacienty po HSCT častou komplikaci a jsou v časném i pozdním období po transplantaci jednou z hlavních nenádorových příčin mortality (1). V současné době je proto již standardní součástí komplexní péče o transplantované pacienty jejich vakcinace. Imunitní odpověď transplantovaných pacientů na vakcinaci není optimální, protože jejich imunitní funkce se jen velmi pomalu obnovují. Tento stav dále zhoršuje probíhající nemoc štěpu proti hostiteli (GvHD, graft versus host disease) a její léčba. Proto se hledají různé postupy, jak odpověď na vakcinaci u této skupiny nemocných zlepšit. Čistě polysacharidové vakcíny byly již dříve nahrazeny vakcínami konjugovanými, které jsou pro pacienty po HSCT jednoznačně účinnější. U některých typů očkovacích látek lze pro transplantované zvážit použití vakcín s obsahem adjuvans (vakcíny proti chřipce, hepatitidě B) nebo vakcín s vyšším obsahem vakcinálních antigenů (vakcíny proti záškrtu, pertusi).

Základní principy využití HSCT v léčbě

Transplantace kmenových krvetvorných buněk je terapeutický postup používaný v léčbě hematologických malignit, myeloproliferativních onemocnění, určitých vrozených imunodeficitů (alogenní HSCT) a dále v protokolech k léčbě některých solidních tumorů a autoimunitních onemocnění (autologní HSCT). Počty provedených HSCT narůstají, v ČR se provádí ročně kolem 700 HSCT, z tohoto počtu představují alogenní transplantace asi jednu třetinu. Autologní HSCT pracuje s vlastními kmenovými krvetvornými buňkami pacienta, zatímco při alogenní HSCT dostává pacient štěp od příbuzného nebo nepříbuzného dárce. Z pohledu následné revakcinace se mezi oběma typy HSCT v praxi nerozlišuje; pacienti po HSCT jsou považováni za nikdy neočkované, tj. imunologicky naivní (2).

Krvetvorné kmenové buňky pro transplantaci se získávají odběrem kostní dřeně nebo pupečníkové krve nebo z periferní krve. Periferní krvetvorné buňky (peripheral blood stem cells, PBSC) se vyplaví do oběhu pomocí mobilizace růstovým faktorem granulopoézy (G-CSF), který je dárci aplikován. Poté, co je v krevním řečišti dostatečný počet CD34+ buněk, se vlastní odběr provede aferézou na separátoru. Kostní dřeň se odebírá dárci v celkové anestézii opakovanou aspirací z lopaty kyčelní kosti. V současné době převládají převody PBSC (80–90 % alogenních transplantací). Transplantace pupečníkové krve se u dospělých pacientů provádí jen minimálně (do 2 %) (3).

Mezi dárcem a příjemcem musí být dostatečná shoda transplantačních (HLA) znaků, tj. musejí být kompatibilní. Dárcem první volby je HLA identický sourozenec (pokud splňuje i další kritéria k odběru). Když takového sourozence pacient nemá, hledá se pro něj dárce v registru dobrovolných dárců hematopoetických buněk. Není-li ani v registru nalezen vhodný dárce, lze přistoupit k haploidentické transplantaci. V celkových počtech převažují štěpy od nepříbuzných dárců (4).

Před samotným převodem štěpu pacienti podstupují přípravný předtransplantační režim (conditioning), obvykle podání vysokých dávek cytostatik, případně i celotělové ozáření (TBI – total body irradiation). Konkrétní volba kombinací cytostatik a jejich dávek se liší podle základní diagnózy, věku a kondice nemocného, typu štěpu a dalších faktorů. Úlohou conditioningu je zničit maligní buňky, resp. eliminovat patologický buněčný klon. V případě alogenní transplantace je dalším cílem také potlačení imunitního systému příjemce, aby mohlo dojít k zdárnému přihojení štěpu s následným rozvojem dárcovské krvetvorby a imunitního systému dárce. Pro kurativní efekt alogenní HSCT je nezbytná tzv. „reakce štěpu proti nádoru“ (graft versus leukemia, GvL), která má zabránit relapsu malignity, eradikovat reziduální nemoc. Reakce je založena na dárcovských T lymfocytech, které ale současně způsobují nežádoucí „reakci štěpu proti hostiteli“ (graft versus host disease, GvHD) vyvolávající poškození různých orgánů i imunitního systému (3).

Infekční rizika po HSCT

Pacienti po HSCT jsou oproti běžné populaci zvýšeně vnímaví k infekcím, což je už před transplantací obvykle dáno imunosupresním vlivem základního onemocnění. Imunodeficitní stav dále prohlubuje chemoterapie, imunoterapie a radioterapie podaná v rámci léčebného protokolu a při předtransplantační přípravě a také postupy a léky užívané ke zlepšení přihojení štěpu a zabránění rejekce. Častý je funkční hyposplenismus, který rovněž přispívá k dysfunkci imunitního systému. Fungování imunitního systému může dále zhoršovat případná GvHD a léky použité k její terapii (kortikoidy, imunosupresivní léky včetně biologik). Svou roli sehrává samozřejmě věk nemocného, další komorbidity a celkový stav (5). Infekce jsou u pacientů dlouhodobě přežívajících po HSCT druhou nejčastější příčinou úmrtí. Retrospektivní analýza z roku 2020 porovnávala úmrtí po HSCT ve dvou obdobích (1980–2001 vs. 2002–2015) a zjistila, že mortalita sice dlouhodobě klesala, ale přesto infekce zapříčinily 20,7 % všech úmrtí pacientů dlouhodobě přežívajících po HSCT (6). Zranitelnost této skupiny pacientů ukázala také pandemie chřipky H1N1 v roce 2009 a poté pandemie onemocnění covid-19, které mělo u nemocných po HSCT mortalitu přes 20 % (7). Nejčastější v pozdním období jsou infekce vyvolávané bakteriemi; vlivem poklesu hladin protilátek, funkčního hyposplenismu a případné GvHD jsou pacienti ohrožováni zejména infekcemi způsobenými opouzdřenými bakteriemi (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* typ b, případně *Neisseria meningitidis*). Riziko invazivních pneumokokových infekcí pro nemocné po alogenní HSCT je vůbec nejvyšší ze všech hodnocených skupin nemocných, oproti běžné populaci je 80násobné (8). Časté jsou rovněž virové nákazy, zejména běžnými respiračními viry (chřipka A a B, parainfluenza, respiračně syncytiální virus, nejnověji virus SARS-CoV-2). Jednoznačně doložené jsou závažné průběhy chřipky u pacientů i několik let po transplantaci s mortalitou kolem 6 %, bez antivirotické léčby až 10–15 % (9.) Po HSCT jsou pacienti dále ohrožováni nákazou virem varicella-zoster (VZV), která může vést k těžké pneumonii či diseminované infekci. Při reaktivaci VZV u pacienta může dojít k rozvoji rozsáhlého zosteru, který může generalizovat nebo vést k těžkým postherpetickým neuralgiím (10).

Průběh rekonstituce imunitního systému po HSCT

Pro efektivní revakcinaci pacientů po HSCT je nezbytný dostatečný stupeň rekonstituce imunitního systému, přičemž k obnově jednotlivých složek imunity dochází v různém čase. Plná obnova funkce imunitního systému po HSCT je velmi dlouhý proces, který navíc může negativně ovlivnit řada faktorů. Na straně nemocného hraje roli jeho věk a s ním spojená involuce thymu, základní diagnóza a případné další komorbidity. Dále záleží na typu převáděného štěpu, farmak k prevenci nemoci štěpu proti hostiteli, intenzitě přípravného režimu. Velmi negativně na restituci buněčné imunity působí GvHD, která mj. nepříznivě ovlivňuje prostředí kostní dřeně i thymu. Situaci dále zhoršuje použití imunosupresiv k léčbě GvHD (11).

Před vlastním převodem štěpu nemocní podstupují přípravný chemoterapeutický režim (conditioning), který způsobí dřeňovou aplázii s následnou pancytopenií. Po 2–3 týdnech dochází k přihojení štěpu, převedené kmenové hematopoetické buňky začínají produkovat krevní elementy. V bílé krevní řadě se nejprve obnovují složky nespecifické imunity (neutrofily, monocyty, NK buňky). Mnohem déle trvá obnova specifické imunity buněčné i humorální; k plné obnově dochází až za mnoho měsíců až několik let. Regenerace T lymfocytů probíhá nejprve především na thymu nezávislou cestou formou periferní expanze paměťových T lymfocytů ze štěpu. Tvoří se především cytotoxické CD8+ lymfocyty, které mají jen omezený repertoár receptorů (12). Až později se z transplantovaných prekurzorových buněk vytvářejí T lymfocyty de novo; tak vznikají hlavně regulační CD4+ buňky. K podstatně rychlejšímu vzestupu počtu CD4+ lymfocytů dojde při obnově na thymu závislou cestou. Prostředí thymu je ale velmi citlivé na poškození léčbou a GvHD, s věkem dochází k přirozené involuci thymu, proto mnoho dospělých pacientů má po HSCT jen minimální na thymu závislou regeneraci T lymfocytů. B lymfocyty se početně obnovují během několika měsíců. Jedná se zejména o naivní B buňky, které se stávají plně funkčními až po expozici patogenům z prostředí či vakcinaci, přičemž je nezbytná spolupráce právě s regulačními CD4+ lymfocyty. Tento proces trvá minimálně jeden rok po HSCT (13). V oběhu mohou poměrně dlouho přežívat zralé plazmatické buňky, které jsou relativně rezistentní k radio- nebo chemoterapii, a mohou tedy přežít i conditioning před HSCT. Mohou být zdrojem cirkulujících IgG protilátek, které ale nejsou samy o sobě schopné zajistit humorální imunitu, nutná je spolupráce dalších složek imunitního systému (14).

Očkování pacientů po transplantaci krvetvorných buněk

Doporučení k očkování pacientů po HSCT jsou dosud většinou konsenzuální, ne vždy jsou k dispozici robustní klinická data. Vzhledem k značné heterogenitě souborů pacientů i použité léčby je obtížné sestavit reprezentativní soubory k zhodnocení odpovědi na očkování a porovnání různých vakcinačních postupů či očkovacích látek. Při tvorbě doporučených postupů se proto vychází z farmakologických údajů (biologické poločasy použitých léků) a ze znalostí o reparaci imunitního systému po HSCT. Pacienti po HSCT jsou považováni za nikdy nevakcinované a dosavadní postupy většinou nerozlišovaly mezi příjemci autologního a alogenního štěpu. Do budoucna se jistě budou vakcinační schémata a postupy dále optimalizovat pro jednotlivé skupiny pacientů (15).

Vhodné načasování revakcinace pacientů po HSCT je předmětem diskuse a přístup se vyvíjí v čase. Při výběru optimálního termínu zahájení očkování hraje roli několik faktorů: riziko nákazy vakcínami preventabilních infekcí, respektive riziko závažného

průběhu, dále období po transplantaci, kdy je ochrana nejvíce potřebná, a reálná účinnost vakcinace u pacienta v tomto období (16). K alespoň částečné rekonstituci funkce B lymfocytů dochází za 3–12 měsíců po HSCT, u T lymfocytů za 6–12 měsíců (17).

Neméně důležitým aspektem je bezpečnost podání vakcíny pacientovi po HSCT. Obecně platí, že neživé vakcíny jsou pro imunosuprimované pacienty bezpečné (18); naopak podání živých vakcín jedincům po HSCT je spíše výjimkou, týká se pouze vakcíny proti varicele, spalničkám, zarděnkám a příušnicím. Aplikace živých vakcín může být zvažována nejdříve dva roky od HSCT, přičemž je nutná absence GvHD, dostatečný odstup od podávání intravenózních imunoglobulinů a od imunosupresní terapie. Časnější podání atenuovaných vakcín není možné pro jejich potenciál vyvolat u imunosuprimovaných osob generalizované onemocnění (19).

K očkováním, na která je kladen největší důraz, patří vakcinace proti sezónní chřipce, pneumokokovým a hemofilovým infekcím, covidu-19. Dále má být provedena revakcinace proti tetanu, záškrtu, pertusi, poliomyelitidě, hepatitidě B, meningokokovým infekcím. V delším časovém odstupu od HSCT se aplikují vybrané živé vakcíny (spalničky, zarděnky, příušnice, ev. varicela) (20). K nověji doporučovaným se řadí vakcíny proti papilomavirovým nákazám nebo inaktivovaná vakcína proti pásovému oparu. Vakcinační strategie zahrnují také tzv. cocoon strategii, tj. očkování nejbližších osob v okolí transplantovaného (rodina, zdravotnický personál) k zamezení nákazy. Zmiňováno bývá i očkování pacienta před transplantací, u nějž je kladen důraz na řádné očkování s ohledem na věk a specifické indikace. Dále se diskutují možnosti očkování dárců štěpu, ovšem zatím spíše jen jako anekdotická sdělení vzhledem k enormně komplikovanému zavedení těchto postupů do praxe (21).

Cíle práce

Zahraniční doporučení se shodují ve vhodnosti využití kombinovaných vakcín s vyšším obsahem difterických a pertusových antigenů (DTaP), které se běžně užívají k primovakcinaci kojenců, k revakcinaci dospělých po HSCT (20, 22–25). Data o účinnosti a bezpečnosti DTaP vakcín u těchto osob jsou zatím spíše sporadická. Cílem práce proto bylo zhodnotit bezpečnost a toleranci pediatrické formule vakcíny DTaP (Infanrix) u dospělých pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk. Dalším cílem bylo ověřit, zda očkováním vakcínou s vyšším obsahem antigenů (Infanrix) bylo u pacientů dosaženo vyšších titrů postvakcinačních protilátek proti tetanu a pertusi v porovnání s retrospektivním souborem pacientů očkovaných vakcínou s redukovaným obsahem antigenů dTap-IPV (Boostrix Polio).

Metodika

Dospělí pacienti po alogenní HSCT pro hematoonkologické onemocnění, léčení ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, byli v rámci obvyklé potransplantační péče po uplynutí nejméně šesti měsíců od HSCT odesláni k zahájení vakcinace do Centra očkování Kliniky infekčních nemocí. Po očkování proti pneumokokovým a hemofilovým infekcím, tj. v praxi obvykle za rok od HSCT, zahajovali očkování proti tetanu, záškrtu, pertusi a poliomyelitidě. V souladu se zahraničními doporučeními byla nemocným – po jejich poučení, plném informování a získání souhlasu – aplikována vakcína proti tetanu, záškrtu a pertusi s vyšším obsahem vakcinálních antigenů (vakcína Infanrix, GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgie).

Očkovací schéma zahrnovalo tři dávky vakcíny aplikované intramuskulárně do levé paže v odstupu 1–2 měsíce. Do pravého ramene byla pacientovi současně podána intramuskulárně vakcína Imovax Polio (Sanofi Pasteur, Francie) proti poliomyelitidě. Pacienti byli při každé aplikaci instruováni, aby následujících pět dní sledovali celkové a lokální reakce, zároveň byli poučeni o případné léčbě těchto reakcí. Při další návštěvě v očkovacím centru byla postvakcinační reakce zaznamenána do dokumentace. Sledované lokální reakce zahrnovaly bolest, otok a zarudnutí v místě aplikace Infanrixu, z celkových reakcí byla sledována teplota, únava, bolesti hlavy, případně jiné (zvracení, průjem, myalgie aj.). Byla zaznamenána tíže reakce (mírná / středně těžká / těžká) a případné léky užité ke zmírnění obtíží (antipyretika, analgetika).

Po podání všech tří dávek vakcín byla s odstupem minimálně jednoho měsíce vyšetřena hladina protilátek proti tetanu, záškrtu a pertusi, respektive pertusovému toxinu. Hladiny byly porovnávány s hodnotami protilátek naměřenými u kontrolní skupiny pacientů. Tu představuje retrospektivní soubor nemocných po alogenní HSCT pro hematoonkologické onemocnění,

Tab. 1 Porovnání složení vakcín Boostrix Polio, Infanrix a Imovax Polio (podle SPC vakcín) (26–28).

Vakcinální antigen	Boostrix Polio	Infanrix
Diphtheriae anatoxinum	min. 2 IU	min. 30 IU
Tetani anatoxinum	min. 20 IU	min. 40 IU
Pertussis anatoxinum	8 ug	25 ug
Pertussis haemaglutininum filamentosum	8 ug	25 ug
Pertactinum	2,5 ug	8 ug
Složka poliomyelitidy	**Boostrix Polio**	**Imovax Polio**
Typus 1 (kmen Mahoney)	40 D jednotek	29 D jednotek*
Typus 2 (kmen MEF-1)	8 D jednotek	7 D jednotek*
Typus 3 (kmen Saukett)	32 D jednotek	26 D jednotek*

** Tato množství antigenu jsou úplně stejná jako ta, která byla dříve vyjádřená jako 40-8-32 D jednotek antigenu pro virus typu 1, 2 a 3, při měření jinou vhodnou imunochemickou metodou.*

Tab. 2 Charakteristiky pacientů očkovaných Infanrixem a kontrolní skupiny pacientů.

	Očkovaní Infanrixem (n = 60)	Kontrolní skupina (n = 52)
Věk v letech: *medián (min. – max.)*	54,9 (19,5–67,5)	57,0 (20,3–71,2)
Ženy / muži	25/35	29/23
Čas mezi HSCT a 1. dávkou vakcíny: *medián v měsících (min. – max.)*	13,3 (8,4–48,2)	13,2 (8,3–24,9)
Čas mezi vysazením imunosuprese a 1. dávkou vakcíny: *medián v měsících (min. – max.)*	7,1 (-2,3–42,2)	5,7 (-35,7–16,6)
Myeloablativní přípravný režim ano / ne	46/14	31/21
Dárce nepříbuzný/příbuzný	49/11	37/15
Pacienti s akutní GvHD	12 (grade III: 5)	17 (grade III: 2)
Pacienti s chronickou GvHD	16 (severe: 4)	14 (severe: 0)
Léčba chGvHD ano / ne	10/6	8/6

Tab.3 Základní diagnózy očkovaných pacientů.

	Očkovaní Infanrixem (n = 60)	Kontrolní skupina (n = 52)
Akutní lymfoblastická leukémie	10 (16,7 %)	8 (15,4 %)
Akutní myeloidní leukémie	27 (45,0 %)	25 (48,1 %)
Chronická myeloidní leukémie	3 (5,0 %)	1 (1,9 %)
Non-Hodgkinův lymfom	3 (5,0 %)	6 (11,5 %)
Myelodysplastický syndrom	10 (16,7 %)	5 (9,6 %)
Myelofibróza	7 (11,7 %)	2 (3,9 %)
Jiné	-	5 (9,6 %)

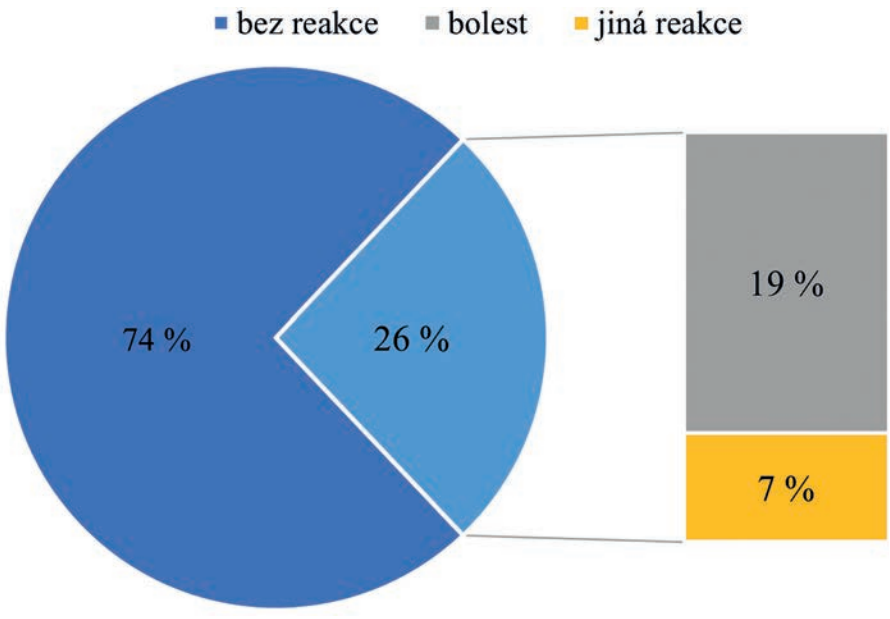
kteří byli očkováni před rokem 2021 stejným očkovacím schématem, ale s použitím vakcíny proti tetanu, záškrtu, pertusi a poliomyelitidě s redukovaným obsahem vakcinálních antigenů (Boostrix Polio, GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgie). Rozdíly ve složení obou vakcín jsou v tabulce 1. Přehledné porovnání charakteristik obou skupin pacientů ukazuje tabulka 2. V tabulce 3 je shrnuto zastoupení základních diagnóz v obou skupinách.

Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí statistického software NCSS 2023 (NCSS 2023 Statistical Software [2023]. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss). Zvolená hladina významnosti byla $\alpha = 0,05$. Porovnání kvantitativních parametrů mezi oběma skupinami pacientů bylo provedeno pomocí neparametrických testů Mann-Whitney a Kolmogorov-Smirnov. K posouzení vzájemné souvislosti jednotlivých kvalitativních klinických parametrů byl použit Fisherův přesný test nezávislosti. Vztah hladin protilátek ke kvantitativním veličinám byl zhodnocen pomocí Spearmanova koeficientu pořadové korelace.

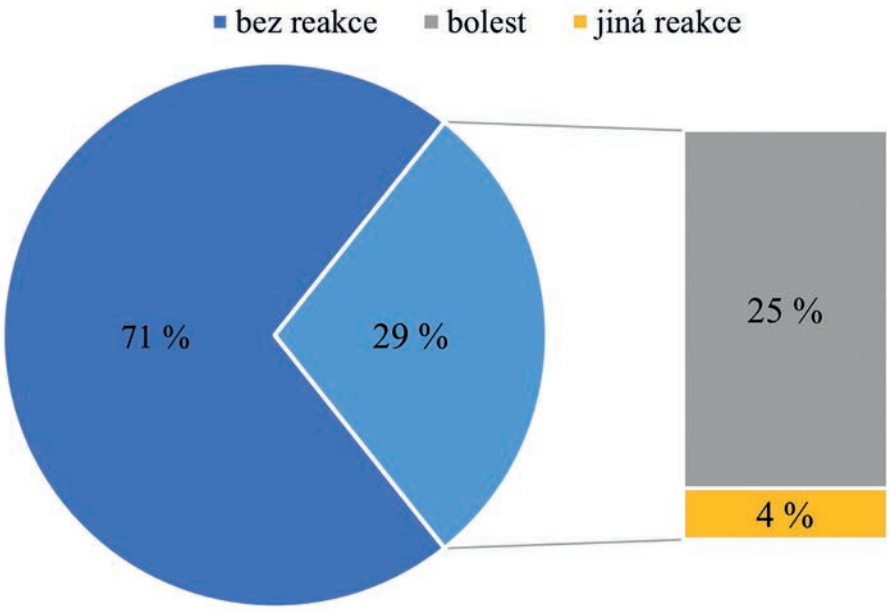
Zjištěné reakce po očkování vakcínou Infanrix

Postvakcinační reakce byly zhodnoceny u 60 osob, respektive po 165 aplikovaných dávkách. Po první dávce udávalo reakci 15 pacientů (26 %), většinou bolest v místě aplikace (11 očkovaných, 19 %). Po druhé dávce nahlásilo reakci 16 osob (29 %), dominující obtíží byla opět bolest paže po očkování (14 pacientů, 25 %). Po poslední dávce uvádělo reakci 13 očkovaných (25,5 %), z nichž osm (15,7 %) udalo bolest v místě aplikace. U 30 pacientů se po žádné dávce (tj. celkem po 90 aplikacích ze 165) neprojevila ani lokální ani celková reakce. Naopak šest nemocných uvádělo lokální nebo celkovou reakci po každé dávce očkování (tj. po 18 dávkách). Výskyt reakcí po každé z dávek ukazují obrázky 1–3.

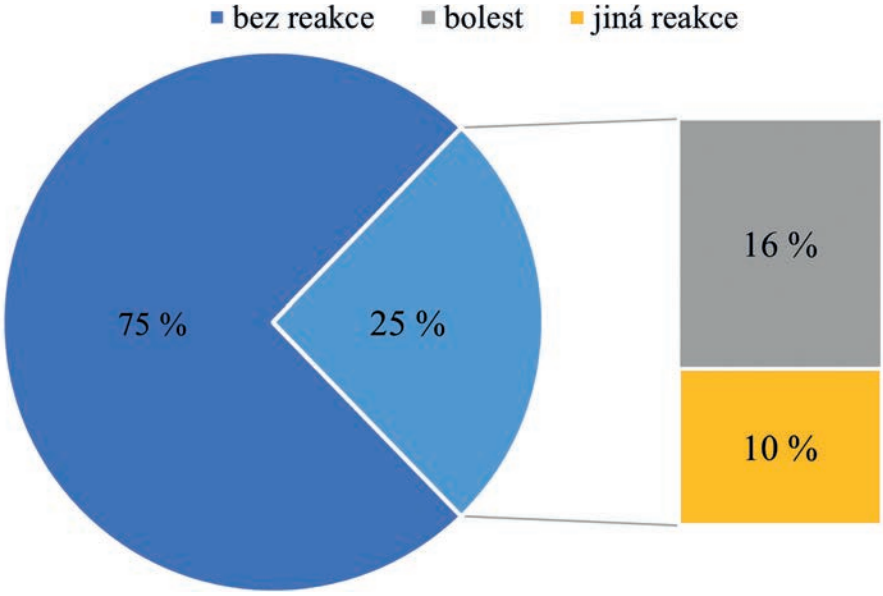
Nejčastější vedlejší reakcí byla bolestivost paže po očkování, kterou pacienti udali po 34 aplikovaných dávkách, tj. ve 20 %. Bolesti byly mírné



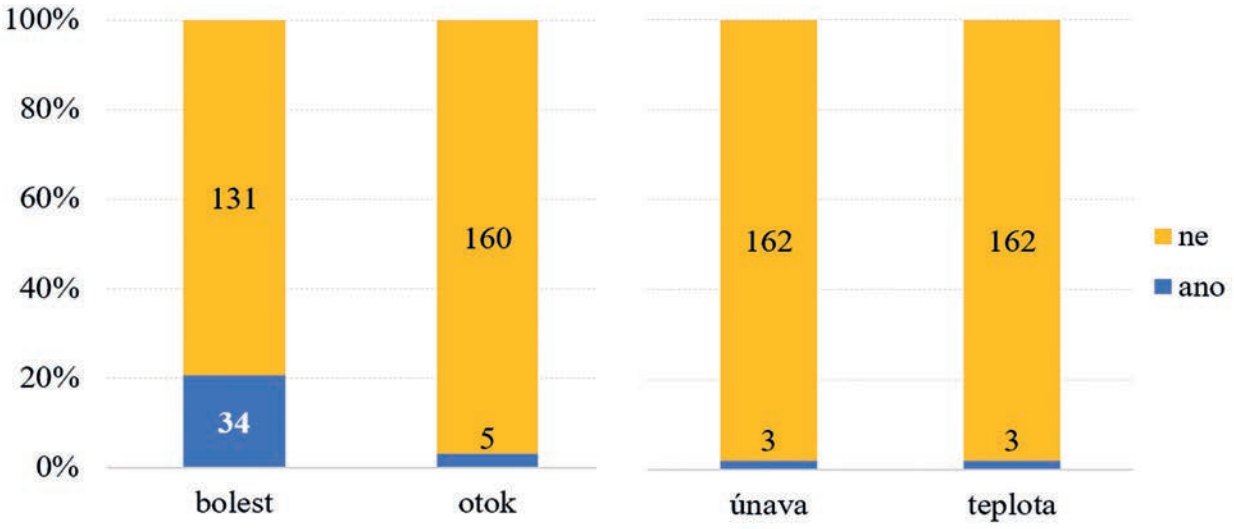
Obr. 1 Reakce po první dávce Infanrixu.



Obr. 2 **Reakce po druhé dávce Infanrixu.**



Obr. 3 **Reakce po třetí dávce Infanrixu.**



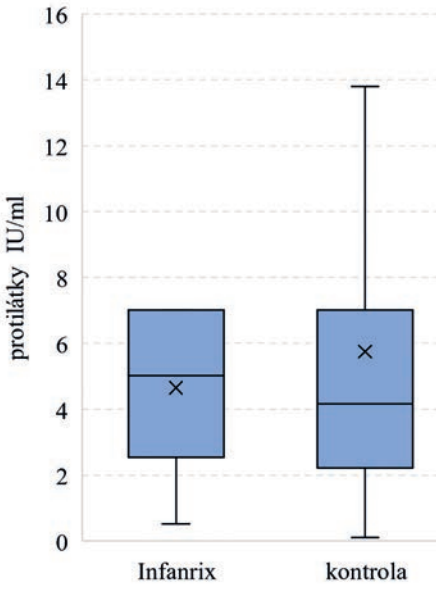
Obr. 4 **Počty lokálních a celkových reakcí po očkování Infanrixem.**

intenzity, neomezovaly denní aktivitu nemocných, žádný pacient neuvedl nutnost podání analgetika. Bolestivou reakci uvedlo 10 mužů a osm žen. Další hlášenou lokální reakcí byl otok v místě aplikace vakcíny, ke kterému došlo po pěti aplikacích, tj. ve 3 %. Jednalo se vždy o mírný otok do 25 mm. Ještě méně časté byly celkové reakce, hlášena byla shodně po třech dávkách (1 %) mírná únava a po třech dávkách (1 %) zvýšená teplota – ve dvou případech do 38 °C a jednou do 38,5 °C. Dvě pacientky uvedly výsev herpes zoster v možné souvislosti s očkováním, jedna nemocná udala po první aplikaci vyrážku na paži. Žádné jiné postvakcinační reakce nebyly od pacientů nahlášeny. Počty lokálních a celkových reakcí ukazuje obrázek 4.

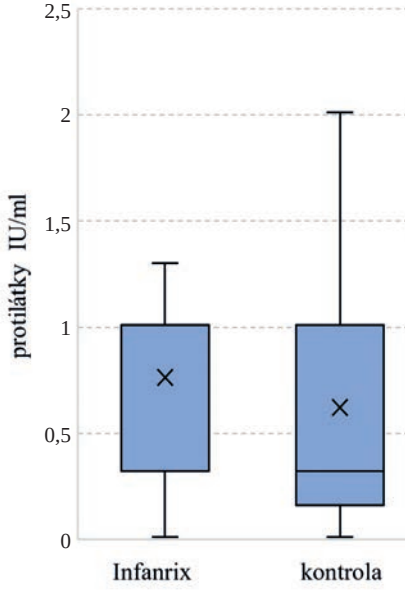
Protilátková odpověď po očkování

V obou skupinách byly hodnoceny dosažené titry protilátek po dokončení vakcinačního schématu. Vyšetření protilátek bylo provedeno u 49 pacientů po očkování Infanrixem: hodnota protilátek proti tetanu byla změřena u 48 osob, proti difterii u 39 osob a proti pertusi u 49 pacientů. V kontrolní skupině 52 pacientů byly získány hodnoty protilátek proti tetanu u 50 osob, proti záškrtu u 41 osob a proti pertusi u 52 pacientů.

Medián hladiny protilátek proti tetanu byl ve skupině očkované vakcínou Infanrix 4,94 IU/ml, v kontrolní skupině byl medián 4,16 IU/ml. Mezikvartilové rozpětí hodnot ukazu-



Obr. 5 Hladiny protilátek proti tetanu v obou skupinách.

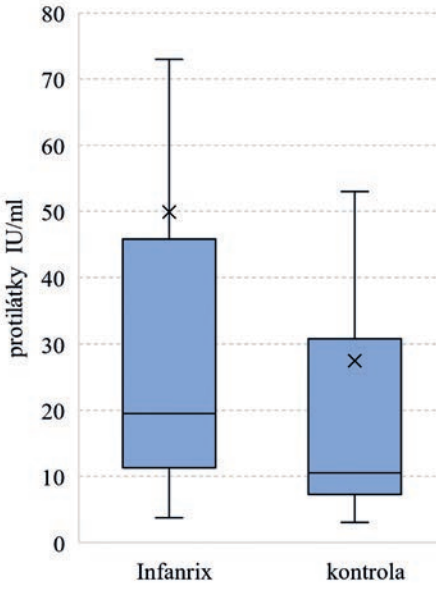


Obr. 6 Hladiny protilátek proti difterii v obou skupinách.

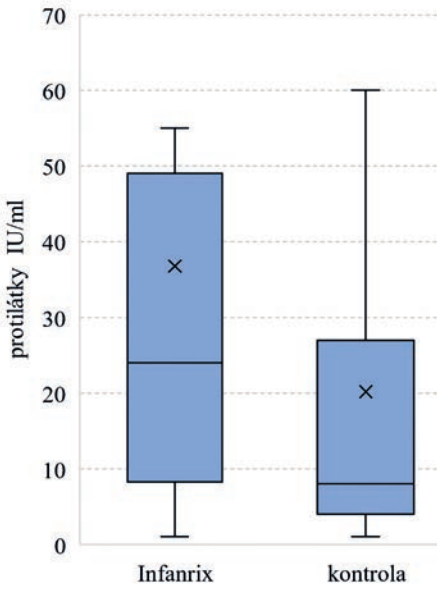
je obrázek 5. Mezi oběma skupinami nebyl nalezen významný rozdíl v hladinách protilátek proti tetanu, použití Infanrixu nezlepšilo odpověď na vakcinaci (p = 0,793).

V případě protilátek proti difterickému toxinu bylo po očkování Infanrixem dosaženo mediánu hladiny protilátek 1,01 IU/ml, zatímco v kontrolní skupině byl medián hodnot jen 0,32. Vakcinace Infanrixem vedla k lepší protilátkové odpovědi na očkování, rozdíl mezi oběma skupinami nicméně nebyl signifikantní (p = 0,402). Obrázek 6 ukazuje mezikvartilové rozpětí hodnot pro difterické protilátky.

Stejným způsobem byla porovnávána protilátková odpověď proti pertusi (IgG protilátky). Medián hladin dosáhl ve skupině osob očkovaných Infanrixem hodnoty 19,5 IU/ml a stejně jako 25. a 75. percentil je jednoznačně vyšší než v kontrolní skupině (medián 10,5 IU/ml). Použití Infanrixu vedlo k vyšším hladinám protilátek než ve skupině očkované Boostrixem Polio, rozdíl byl statisticky významný (p = 0,012). Obdobný výsledek byl dosažen při porovnání protilátek proti pertusovému toxinu: i zde měli pacienti očkovaní Infanrixem vyšší hladiny protilátek (medián 24 IU/ml) než pacienti očkovaní Boostrixem Polio (medián 8 IU/ml). I zde byl rozdíl mezi oběma skupinami signifikantní (p = 0,025). Hodnoty pro jednotlivé kvartily ukazují obrázky 7 a 8.



Obr. 7 Hladiny protilátek proti pertusi v obou skupinách.



Obr. 8: Hladiny protilátek proti pertusovému toxinu v obou skupinách.

Diskuse

Revakcinace proti tetanu, záškrtu a pertusi je jednoznačně zahrnuta mezi ostatními doporučenými přeočkováními pro osoby po HSCT. Mnohá národní i mezinárodní doporučení se shodují v tom, že je vhodné očkovat vakcínou s vyšším obsahem vakcinálních antigenů (DTaP), aby bylo dosaženo vyšších titrů protilátek. Dokládají to i výsledky očkování provedeného u zdravých dospělých a u pacientů po alogenní HSCT (29–31). Na druhou stranu ale pro očkování dospělých osob jsou standardně určeny výhradně očkovací látky s nižším obsahem vakcinálních antigenů (dTap), zatímco DTaP vakcíny se používají pouze u dětí. Věkový limit se mírně liší mezi jednotlivými státy, obvykle nepřesahuje věk 7–10 let. Důvodem jsou obavy, že u starších dětí a dospělých by pediatrické formule vakcíny vedly k výrazným vedlejším reakcím, zejména lokálním (bolest, zarudnutí, otok).

Bezpečnost a tolerance pediatrické formule vakcíny DTaP u dospělých po alogenní HSCT

Naše práce se proto v první řadě zaměřila na hodnocení lokálních a celkových reakcí po očkování vakcínou Infanrix v rámci revakcinace dospělých pacientů po alogenní HSCT, tedy na bezpečnost a toleranci dané vakcíny v uvedeném souboru pacientů. Získaná data dokládají uspokojivou toleranci: nejčastější uváděnou vedlejší reakcí po očkování byla bolest v místě aplikace, která se objevila po 20 % podaných dávek, respektive u 16–25 % očkovaných. Druhou nejčastější reakcí byl otok v místě aplikace, který se objevil po 3 % podaných dávek. Uvedené lokální reakce byly mírné intenzity, neomezovaly denní aktivitu očkovaných, žádný pacient neuvedl nutnost podání analgetika. Jiné lokální reakce nebyly vypozorovány. Ještě méně časté byly celkové reakce po podání Infanrixu: hlášena byla úna-

va a subfebrilie s četností výskytu po 1 % aplikovaných dávek. Všechny reakce byly intenzity jen mírné, případně středně těžké (teplota); neobjevily se žádné závažné vedlejší reakce. Celkově tedy hodnotíme použití Infanrixu u dospělých pacientů po alogenní HSCT jako bezpečné a dobře tolerované.

Nabízí se srovnání s vakcínami, které jsou pro očkování dospělých standardně používány, tedy vakcínami s nižším obsahem vakcinálních antigenů dTap (Boostrix, Adacel). Oba přípravky mají v SPC shodně uvedenou následující četnost výskytu nežádoucích účinků: bolest, zarudnutí a/nebo otok v místě vpichu – velmi časté (≥1/10), únava – velmi častá (≥1/10) a teplota 37,5–39 ºC – častá (≥1/100 až <1/10). Výrobce vakcíny Boostrix dále uvádí, že u dospělých (>40 let věku) při opakovaném podání ve schématu 0, 1 a 6 měsíců může být mírně zvýšena lokální reaktogenita (bolest, zarudnutí, otok) (32, 33). V porovnání s těmito údaji byly tedy reakce po Infanrixu u našich pacientů obdobně četné.

Publikované studie zabývající se bezpečností (a účinností) vakcín s vyšším obsahem antigenů u starších dětí a dospělých se obvykle věnují jejich použití u zdravých subjektů. Japonští autoři například sledovali bezpečnost DTaP-IPV vakcíny u zdravotníků a hodnotili účinnost v prevenci pertuse (34). Aplikovali 0,2 ml DTaP-IPV vakcíny subkutánně 41 zdravým dospělým osobám: bolest v místě aplikace se objevila u 46 % očkovaných, zatímco celkové reakce se projevily pouze u jednoho očkovance (bolest hlavy, febrilie). Zvýšenou lokální reaktogenitu autoři připisují subkutánnímu podání; celkově hodnotí vakcínu jako dobře tolerovanou a bezpečnou. Také v našem souboru bylo zastoupení postvakcinačních reakcí podobné: převažovaly lokální reakce, zejména bolest v místě aplikace, která se objevovala u 16–25 % očkovaných. Celkové reakce byly u námi očkovaných pacientů ve shodě s publikovanou prací rovněž vzácné, teplota nebo únava se objevila u 1 % očkovaných.

Publikované práce k tématu vakcinace DTaP vakcínami u dospělých pacientů po HSCT se většinou zaměřují dominantně na hodnocení protilátkové odpovědi. Vedlejší reakce po očkování bývají zmiňovány jen okrajově, například ve studii Conradové et al. autoři konstatují, že vedlejší reakce se vyskytly v 6 % a byly jen mírné (30). Také recentní práce z roku 2023 nebyla zaměřena na sledování vedlejších reakcí, v textu je pouze zmínka o tom, že nebyly vypozorovány závažné vedlejší reakce (17).

Dosažené hladiny protilátek po očkování Infanrixem

Pro pacienty po HSCT je v mnoha doporučených postupech k očkování proti pertusi a záškrtu opakovaně preferována vakcína s vyšším obsahem vakcinálních antigenů (DTaP, případně jiné kombinace). Tato doporučení vycházejí ze zjištění, že odpověď pacientů po HSCT na redukovanou dávku antigenu je nízká. Dokládá to například studie publikovaná v roce 2009, která ukazuje nedostatečnou odpověď proti pertusi po očkování vakcínou s nižším obsahem antigenů u pacientů po autologní HSCT (35). Jednorázové podání dTap vakcíny (Adacel) průměrně za tři roky po HSCT zde nevedlo k vzestupu protilátek proti pertusovému toxinu, na očkování odpověděli jen dva pacienti z 28 vakcinovaných.

Vyšší imunogenicita pediatrické formule vakcíny u pacientů po HSCT je zatím spíše předpokládána na podkladě zkušeností s použitím těchto vakcín u zdravých osob apod. Publikované práce, které na reálných datech dokládají účinnost tohoto postupu u pacientů po HSCT, nejsou příliš četné, a přímé porovnání výsledků vakcinace DTaP a dTap vakcínami u transplantovaných hematoonkologických pacientů se objevuje jen sporadicky. Naším dalším cílem proto bylo posoudit, zda očkováním vakcínou s vyšším obsahem antigenů (Infanrix) bylo u pacientů po alogenní HSCT dosaženo vyšších titrů postvakcinačních protilátek proti tetanu, záškrtu a pertusi v porovnání s retrospektivním souborem pacientů očkovaných vakcínou s redukovaným obsahem antigenů (Boostrix Polio). V případě protilátek proti tetanu byl zjištěný medián hladiny postvakcinačních protilátek téměř shodný v obou skupinách, nebyl tedy nalezen významný rozdíl (p = 0,793). U protilátek proti difterickému toxinu vedlo očkování Infanrixem k lepší protilátkové odpovědi (medián 1,01 IU/ml) než vakcinace Boostrixem Polio (medián 0,32 IU/ml), rozdíl mezi oběma skupinami ale nebyl signifikantní (p = 0,402). Největší rozdíl mezi oběma skupinami (ve prospěch Infanrixu) byl nalezen v odpovědi na pertusovou složku vakcín. Pro IgG protilátky proti pertusi byl po očkování Infanrixem medián hladin 19,5 IU/ml, v kontrolní skupině 10,5 IU/ml (p = 0,012). U protilátek proti pertusovému toxinu byl ve skupině očkované Infanrixem medián hladin 24 IU/ml, zatímco v kontrolní skupině byl medián 8 IU/ml. Také pro tento parametr byl rozdíl mezi oběma skupinami statisticky významný (p = 0,025).

Naše výstupy můžeme porovnat s prací francouzských autorů z roku 2020, která prospektivně hodnotí očkování dospělých po alogenní HSCT s použitím pediatrické formule vakcíny (30). Mezi roky 2014–2018 očkovali 106 pacientů po alogenní HSCT hexavakcínou (DTaP-Hib-IPV-VHB), případně pentavalentní vakcínou (bez VHB složky). Po podání tří dávek dosahovali pacienti průměrných hladin protilátek proti tetanu 1,45 IU/ml a proti záškrtu 1,09 IU/ml. V našem souboru byla odpověď na difterickou komponentu obdobně příznivá, s mediánem hladin protilátek 1,01 IU/ml. V případě protilátek proti tetanu dosahovali naši pacienti vyšších hladin (medián 4,94 IU/ml), nicméně hladiny byly vysoké i v kontrolní skupině (medián 4,16 IU/ml). Toto zjištění může patrně souviset s vysokou proočkovaností proti tetanu v České republice (36), která zřejmě podmiňuje vysoké hladiny protilátek proti tetanu napříč populací.

Nejnověji byla v roce 2023 publikována studie, která porovnávala retrospektivně v souboru 43 pacientů po autologní či alogenní HSCT odpověď po očkování třemi dávkami dTap (Adacel) nebo DTaP vakcíny (Infanrix). Pro všechny tři složky vakcín vedlo k lepším výsledkům jednoznačně podání DTaP vakcíny (17). Odpověď na očkování byla výrazně vyšší zejména pro difterii a pertusi; pro tetanus byl rozdíl relativně menší. V publikované práci převažovali pacienti po autologní transplantaci nad pacienty po alo-

genní HSCT (26 vs. 17), zjištěné výsledky se tedy týkají především pacientů po autologní transplantaci. Ve skupině po alogenní HSCT byly jen dvě osoby očkované Infanrixem, takže detailnější analýza pro skupinu po alogenní HSCT nebyla možná. Oproti tomu námi zpracovaný soubor je významně větší, tvoří ho celkem 60 pacientů výhradně po alogenní HSCT, kteří byli očkováni Infanrixem (DTaP). Kontrolní skupinu očkovanou dTap vakcínou (Boostrix Polio) tvořilo 52 pacientů. Ve skupině očkované Infanrixem byla změřena hodnota protilátek proti tetanu u 48 osob, proti difterii u 39 osob a proti pertusi u 49 pacientů. V kontrolní skupině byly získány hodnoty protilátek proti tetanu u 50 osob, proti záškrtu u 41 osob a proti pertusi u 52 pacientů; toto množství dat nám již umožnilo provést (některé) statistické analýzy.

Limitace

Jako jeden z limitů předkládané práce se může jevit velikost zpracovávaného souboru pacientů. S ohledem na průměrné roční počty prováděných alogenních HSCT v České republice, respektive ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, se ovšem jedná o adekvátní velikost dané kohorty. Také ve srovnání s citovanými zahraničními zdroji jde o srovnatelně početný, někdy i větší a homogennější soubor pacientů. Hodnocený soubor pacientů nebyl nijak selektován, zahrnuti byli jak pacienti s akutní či chronickou GvHD, tak pacienti bez těchto komplikací. Pacienti byli očkováni bez ohledu na detailní parametry imunitní rekonstituce, respektive tyto parametry nejsou v práci hodnoceny. Dalším významným limitem je vlastní vyšetřování protilátek po očkování. Použité laboratorní metody jsou primárně určené k průkazu nákazy, což se týká především protilátek proti pertusi. Podstatným omezením se může jevit fakt, že se u našich pacientů jednalo jen o jednorázové měření. Nebyly měřeny vstupní hodnoty před vakcinací, nebyla sledována další dynamika hladin protilátek v čase nebo jejich dlouhodobá perzistence, což ale nebylo cílem naší práce.

Závěr

Pacienti po HSCT představují vysoce rizikovou kohortu, která zasluhuje maximální dostupnou ochranu před infekčními komplikacemi, a to včetně optimálního využití vakcinace. Výsledky naší práce podporují poznatek, že vakcína s vyšším obsahem vakcinálních antigenů Infanrix je bezpečná a dobře tolerovaná u dospělých pacientů po alogenní HSCT pro hematoonkologické onemocnění. Četnost a intenzita námi evidovaných reakcí se nevymyká běžně uváděným reakcím v SPC vakcín s nižším obsahem antigenů (dTap). Rozdíly v protilátkové odpovědi mezi námi porovnávanými očkovacími látkami vyznívají (mírně) ve prospěch DTaP vakcíny. Naše serologické hodnocení je dosti limitované, přesto dospíváme k podobnému nálezu jako autoři jiných prací publikovaných k tomuto tématu.

Předkládaná práce by mohla přispět k vypracování doporučeného postupu očkování pacientů po HSCT Českou vakcinologickou společností ČLS JEP. Tyto aktivity bude nanejvýš vhodné koordinovat s Českou hematologickou společností ČLS JEP, která už svůj doporučený postup k revakcinaci po HSCT vydala v roce 2019 (37). Společné úsilí obou odborných společností by mělo být napřeno k implementaci doporučeného postupu očkování do klinické praxe. Nutným krokem k dosažení tohoto cíle je úprava úhradových mechanismů a zjednodušení dostupnosti vakcíny. Pro případná jednání se zdravotními pojišťovnami by mohla být argumentem i prezentovaná data; navíc celkově se jedná o relativně malý počet pacientů, tedy finanční zátěž pro veřejné zdravotní pojištění je minimální.

Je zřejmé, že budoucí vývoj si vyžádá individuálnější přístup k jednotlivým skupinám pacientů podle jejich diagnóz, věku, způsobu léčby a dalších parametrů. Bude třeba detailněji zohlednit vliv těchto faktorů na výsledný efekt očkování (hladiny protilátek) i na případné nežádoucí reakce po vakcinaci. Žádoucí bude také podrobnější stratifikace transplantovaných pacientů podle míry rizika infekcí, aby bylo možné nastavit pro příslušné skupiny pacientů takové hladiny protilátek po očkování, které je budou před nákazou reálně chránit.

Literatura:

1. Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. Virulence [online]. 2016 Nov 16;7(8):901–16. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1208866.
2. Majeed A, Harris Z, Brucks E, et al. Revisiting Role of Vaccinations in Donors, Transplant Recipients, Immunocompromised Hosts, Travelers, and Household Contacts of Stem Cell Transplant Recipients. Biology of Blood and Marrow Transplantation [online]. 2020 Feb;26(2):e38–50. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879119307128.
3. Krejčí M, Sedláček P, Jindra P, et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. Doporučené postupy. Transfuze Hematol dnes. 2016;22(2):127–50.
4. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. Bone Marrow Transplant [online]. 2023 Jun 6;58(6):647–58. Available from: https://www.nature.com/articles/s41409-023-01943-3.
5. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis [online]. 2019 Jun;19(6):e200–12. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309918306005.
6. Styczynski J, Tridello G, Koster L, et al. Decrease of lethal infectious complications in the context of causes of death (COD) after hematopoietic cell transplantation: COD-2 and COD-1 study of the Infectious Diseases Working Party EBMT. Bone Marrow Transplant [online]. 2023 Aug 6;58(8):881–92. Available from: https://www.nature.com/articles/s41409-023-01998-2.
7. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. Leukemia [online]. 2021 Oct 2;35(10):2885–94. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-021-01302-5.
8. van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis [online]. červenec 2018;24:89–100. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147789391830111X.
9. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, et al. Influenza Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Mortality,

and the Effect of Antiviral Therapy [online]. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/39/9/1300/403723.
10. Blennow O, Fjaertoft G, Winiarski J, et al. Varicella-Zoster Reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation without Routine Prophylaxis—The Incidence Remains High. Biology of Blood and Marrow Transplantation [online]. 2014 Oct 1;20(10):1646–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879114003498.
11. Mackall C, Fry T, Gress R, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. Bone Marrow Transplant [online]. 2009 Oct 28;44(8):457–62. Available from: https://www.nature.com/articles/bmt2009255.
12. van den Brink MRM, Velardi E, Perales MA. Immune reconstitution following stem cell transplantation. Hematology [online]. 2015 Dec 5;2015(1):215–9. Available from: https://ashpublications.org/hematology/article/2015/1/215/20535/Immune-reconstitution-following-stem-cell.
13. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. Blood [online]. 2010 May 13;115(19):3861–8. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/115/19/3861/27253/Immune-reconstitution-after-allogeneic.
14. Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation – its relation to the contents of the graft. Expert Opin Biol Ther [online]. 2008 May 13;8(5):583–97. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.8.5.583.
15. Reynolds G, Hall VG, Teh BW. Vaccine schedule recommendations and updates for patients with hematologic malignancy posthematopoietic cell transplant or CAR T cell therapy. Transplant Infectious Disease [online]. 2023 Nov 29;25(S1). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.14109.
16. Vance E, George S, Guinan EC, et al. Comparison of multiple immunization schedules for Haemophilus influenzae type b-conjugate and tetanus toxoid vaccines following bone marrow transplantation [online]. Bone Marrow Transplantation. 1998;22. Available from: http://www.stockton-press.co.uk/bmt.
17. Xu B, Gordillo CA, Delille EM, et al. Improved serologic responses to DTaP over Tdap vaccination in adult hematopoietic cell transplant recipients. Eur J Haematol [online]. 2023 Sep 26;111(3):499–505. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.14033.
18. Mohty B, Bel M, Vukicevic M, et al. Graft-versus-host disease is the major determinant of humoral responses to the AS03-adjuvanted influenza A/09/H1N1 vaccine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Haematologica [online]. 2011 Jun 1;96(6):896–904. Available from: http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2011.040386.
19. Alexander KE, Tong PL, Macartney K, et al. Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection. Vaccine [online]. 2018 Jun;36(27):3890–3. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X18307448.
20. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clinical Infectious Diseases [online]. 2014 Feb 1;58(3):e44–100. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/58/3/e44/336537.
21. Kosina P, Krausová J, Pellantová V, et al. Basic principles of vaccination of adult patients after hematopoietic cell transplantation. Vakcinologie. 2019;13(2).
22. Rieger CT, Liss B, Mellinghoff S, et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). Annals of Oncology [online]. 2018 Jun 1;29(6):1354–65. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419348975.
23. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant [online]. 2009;15(10):1143–238. Available from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19747629/.
24. Cordonnier C, Mikulska M, Einarsdottir S, et al. 2017 ECIL 7 vaccine guidelines. Lancet Infect Dis [online]. 2019 Jul 1;19(7):694–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309919302774.
25. Miller P, Patel SR, Skinner R, et al. Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). Journal of Infection [online]. 2023;86:1–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.11.005.
26. SPC Boostrix Polio [accessed 2024 Jun 1]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/57901.
27. SPC Infanrix [accessed 2024 Jun 1]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/57928.
28. SPC Imovax Polio [accessed 2024 Jun 1]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/59712.
29. Bartels I, Jüngert J, Lugauer S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a single dose of a diphtheria–tetanus–acellular pertussis component vaccine (DTaP) compared to a diphtheria–tetanus toxoid (Td) and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults. Vaccine [online]. 2001 Apr 30;19(23–24):3137–45. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X01000299.
30. Conrad A, Perry M, Langlois ME, et al. Efficacy and Safety of Revaccination against Tetanus, Diphtheria, Haemophilus influenzae Type b and Hepatitis B Virus in a Prospective Cohort of Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation [online]. 2020 Sep 1;26(9):1729–37. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879120302949.
31. Papadopoulos E, Iovino CS, Knowles M, et al. Pertussis Response to Tdap (8 mcg/dose of the Pertussis Toxoid (PT) In Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants (Allo HSCT). Blood [online]. 2010 Nov 19;116(21):1282–1282. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/116/21/1282/64823/Pertussis-Response-to-Tdap-8-mcgdose-of-the.
32. SPC Adacel [accessed 2024 May 27]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/56760.
33. SPC Boostrix [accessed 2024 May 27]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/57900.
34. Shimizu H, Seki K, Shiga K, et al. Safety and efficacy of DTaP-IPV vaccine use in healthcare workers for prevention of pertussis. Vaccine [online]. 2018 Sep;36(40):5935–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X18311769.
35. Small TN, Zelenetz AD, Noy A, et al. Pertussis Immunity and Response to Tetanus-Reduced Diphtheria-Reduced Pertussis Vaccine (Tdap) after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation [online]. 2009 Dec;15(12):1538–42. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879109003486.
36. Klechová A, et al. Vakcinace hrazené z veřejného zdravotního pojištění NZIP [online]. Available from: https://www.nzip.cz/clanek/1701-vakcinace-verejne-zdravotni-pojisteni.
37. Kabut T, Kocmanová I, Žák P, et al. Revakcinace dospělých pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk: doporučení České leukemické skupiny – pro život. Transfuze a Hematologie Dnes. 2019;25(3).

Korespondující autorka:
MUDr. Šárka Rumlarová
Klinika infekčních nemocí
FN Hradec Králové
Tel.: 495 83 2220
E-mail: rumlarova@fnhk.cz

Prevence infekcí respiračním syncyciálním virem v dětském věku

Prevention of respiratory syncytial virus infections in children

Daniel Dražan,[1,2] Hana Cabrnochová[3]

[1]DD ordinace, s. r. o., Jindřichův Hradec

[2]Dětské oddělení, Nemocnice Jindřichův Hradec, Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol

[3]Očkovací centrum pro děti pediatrická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Souhrn

Respirační syncyciální virus (RSV) je hlavní příčinou akutních infekcí dolních cest dýchacích u malých dětí, často vedoucí k hospitalizacím. Donedávna byla k dispozici cílená specifická prevence monoklonálními protilátkami jen ve vysoce selektivních indikacích. Od minulé sezóny respiračních onemocnění jsou k dispozici dvě metody pasivní imunizace kojenců indikované k prevenci RSV infekcí dolních cest dýchacích u všech kojenců, a to monoklonální protilátky nirsevimab pro podání novorozencům a kojencům a vakcína určená k očkování těhotných žen. Nirsevimab v České republice zatím není k dispozici a očkovací látka není dostatečně využívána.

Klíčová slova: **RSV, nirsevimab, vakcinace, očkování těhotných, infekce dolních cest dýchacích**

Summary

Respiratory syncytial virus (RSV) is a leading cause of acute lower respiratory tract infections in young children, often leading to hospitalizations. Until recently, targeted specific prevention with monoclonal antibodies was available only for highly selective indications. Since last respiratory virus season, two methods of passive immunization for infants have been available to prevent RSV lower respiratory tract infections in all infants: monoclonal antibody nirsevimab for administration to newborns and infants, and a vaccine intended for vaccination of pregnant women. Nirsevimab is not yet available in the Czech Republic, and the vaccine is not being sufficiently utilized.

Keywords: **RSV, nirsevimab, vaccination, pregnant women immunization, lower respiratory tract infections**

Vakcinologie 2024;18(2):84–87

Úvod

Respirační syncyciální virus (RSV) je závažným původcem infekcí dolních cest dýchacích (DCD) u kojenců a malých dětí po celém světě. Infekce RSV může způsobit vážné komplikace, včetně hospitalizací a v některých případech i úmrtí. Většina závažných průběhů vyžadujících hospitalizaci pro RSV se týká zdravých, donošených kojenců (79 %), rovněž většina přijetí na JIP a potřeba mechanické ventilace z důvodu RSV infekce se opět týká dětí bez komorbidit (66, resp. 60 %) (1). Rozvoj bronchiolitidy a dalších komplikací nelze předvídat, ambulantní léčba u komplikovaných stavů není možná, závažný průběh zvyšuje rizika pro další období. RSV je asociován s krátkodobými, střednědobými i dlouhodobými komplikacemi (2).

V současnosti jsou k dispozici nové metody prevence těchto onemocnění, které mohou velkou měrou ovlivnit mortalitu a morbiditu v souvislosti s RSV infekcemi a jejich dopad na zdravotní systém. Právě dopad na zdraví nejmenších dětí a riziko závažného průběhu onemocnění, a to i u dětí bez komorbidit, vedl k vývoji monoklonálních protilátek určených k ochraně novorozenců a kojenců s možností podání v prvních dnech a týdnech života a navozující ochranu nově již podáním jedné aplikované dávky. Dosud dostupná metoda pasivní imunizace v podobě účinné látky pavilizumabu předpokládala pro navození ochrany podání až pěti dávek v měsíčních intervalech (3).

Epidemiologie a zátěž RSV infekcí v pediatrické populaci

Respirační syncyciální virus je obalený virus s jednovláknovým RNA nesegmentovaným genomem, který se replikuje výhradně v cytoplazmě infikovaných buněk. RSV patří do čeledi *Pneumoviridae,* která zahrnuje dva

rody, Orthopneumovirus (kam patří RSV) a Metapneumovirus (kam patří lidský metapneumovirus). Na základě antigenní charakteristiky povrchového glykoproteinu G se RSV dělí na antigenní podskupiny A a B.

RSV často způsobuje akutní infekce DCD, zejména u dětí mladších dvou let věku, je hlavní příčinou bronchiolitidy a pneumonie u dětí do jednoho roku věku a patří k nejčastějším příčinám hospitalizace pro infekce DCD v kojeneckém věku. Přibližně 2–3 % dětí je v kojeneckém věku hospitalizováno pro RSV infekci (4, 5). Většina dětí prodělá alespoň jednu epizodu RSV infekce v kojeneckém věku a téměř všichni pak do dvou let věku (6). K většině vážně probíhajících infekcí a úmrtí dochází v prvním půlroce věku dítě. Globálně a pravděpodobně i v České republice je RSV nejčastější příčinou úmrtí na infekci DCD v postneonatálním věku (28–364 dní).

Infekce respiračním syncyciálním virem jsou uváděny jako příčina hospitalizace v ČR ve všech věkových skupinách, ale nejvyšší riziko hospitalizace bylo v letech 2017–2022 odhadnuto pro děti ve věku do šesti měsíců věku (7). V rámci analýzy dat z 58 zemí bylo odhadnuto, že hospitalizace dětí do jednoho roku tvoří 45 % všech hospitalizací pro infekci RSV ve věku do pěti let (8). Ve sledovaném období let 2017–2022 bylo v ČR zaznamenáno u dětí ve věku do jednoho roku v souvislosti s infekcí RSV v ČR celkem 22 úmrtí během hospitalizace, tj. smrtnost dosáhla 0,5 %. Nejvyšší smrtnost byla zjištěna u dětí ve věkové skupině 6–11 měsíců (0,8 %) (6). RSV infekce jsou také velmi častou příčinou ambulantní péče o děti ve věku do pěti let. Přibližně 20 % všech kojenců mladších šest měsíců navštíví praktického lékaře kvůli respiračnímu onemocnění způsobenému RSV (9). Infekce jsou obvykle mírné u zdravých starších dětí nad pět let věku. Zvýšené riziko závažného průběhu mají předčasně narozené děti, děti s vrozenými srdečními vadami, závažnými plicními onemocněními nebo s přidruženými imunokompromitujícími stavy.

Globálně je každoročně podle odhadů zaznamenáno více než 33 milionů případů infekcí DCD způsobených RSV, přibližně 3,2–3,6 milionu hospitalizací a více než 100 tisíc úmrtí u dětí mladších než pět let (10). Z toho je 6,6 milionu případů, 1,4 milionu hospitalizací a až 45 tisíc úmrtí v prvních šesti měsících života. Dvě procenta všech úmrtí dětí ve věku 0–60 měsíců a 3,6 % ve věku 28 dní až šest měsíců se připisuje RSV. K převážné většině případů i úmrtí dochází v nízko- a středněpříjmových zemích (11).

Ve Spojených státech amerických zapříčiní infekce RSV ročně celkem 58–80 tisíc hospitalizací a 100–300 úmrtí u dětí ve věku do pěti let (11, 12, 13, 14).

Tyto počty onemocnění představují významnou zátěž pro zdravotnické systémy, zejména v období sezónních epidemií, které jsou na severní polokouli typicky v zimních měsících. Pandemie covidu-19 výrazným způsobem změnila sezónnost RSV infekcí, v postpandemickém období dochází k návratu sezónnosti RSV epidemií s vrcholy v zimních měsících.

Předčasně narozené děti a děti se závažnými onemocněními srdce a plic a s imunokompromitujícími stavy mají vyšší individuální riziko hospitalizace, hospitalizace na jednotce intenzivní péče, umělé plicní ventilace a úmrtí. Většina dětí hospitalizovaných pro RSV infekci ale nemá v anamnéze žádné rizikové faktory. Z tohoto důvodu i vysoce účinná profylaktická opatření zaměřená pouze na děti s rizikovými faktory může zabránit jen asi 10 % RSV sdružených hospitalizací u dětí.

Možnosti imunizace proti RSV infekci u dětí

V prevenci RSV infekcí u dětí se může uplatňovat pasivní imunizace prostřednictvím vakcinace těhotné matky nebo podáním monoklonálních protilátek v novorozeneckém nebo kojeneckém věku a do budoucna i aktivní imunizace dítěte.

Aktivní imunizace

V současné době nejsou k dispozici žádné očkovací látky schválené pro očkování v dětském věku. V pokročilých fázích vývoje je několik vakcín založených na různých platformách: živé atenuované, proteinové i mRNA (15).

Pasivní imunizace

Prevence je možná pasivní imunizací prostřednictvím očkování těhotné ženy nebo podáním monoklonálních protilátek v novorozeneckém a kojeneckém věku.

Monoklonální protilátka palivizumab je schválena k prevenci RSV infekce pro děti s rizikovými faktory. Palivizumab se aplikuje intramuskulárně jedenkrát za měsíc po dobu celé RSV sezóny. Indikace pro předčasně narozené děti jsou uvedeny v Doporučení České neonatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti dětské pneumologie pro imunoprofylaxi závažných forem RSV infekce (16). Palivizumab je též indikován pro děti mladší než dva roky se závažnými onemocněními srdce (tab. 1).

Monoklonální protilátka nirsevimab s prodlouženým poločasem, která se aplikuje novorozenci nebo kojenci pouze jedenkrát před nebo během RSV sezóny, je indikována pro všechny děti, jejichž matka nebyla v těhotenství očkována. Pro nirsevimab je prokázána vysoká účinnost i bezpečnost v předregistračních studiích i během postregistračního sledování. V prostředí reálné praxe bylo potvrzeno 83% snížení výskytu hospitalizací z důvodu RSV infekce dolních dýchacích cest (17). V ČR ale bohužel v době vzniku tohoto textu není k dispozici. Její dostupnost je vysoce žádoucí a odbornou veřejností očekávaná (18). Ve vývoji jsou i další monoklonální protilátky.

Jediným možným, plošně využitelným specifickým způsobem prevence RSV infekcí v České republice je v současné době vakcinace těhotné ženy. Při ní se využívá transplacentárního přenosu protilátek z matky na plod. Protilátky pak dítě chrání v jeho prvních měsících života. Koncept ochrany dítěte očkováním těhotné ženy se již dlouhodobě využívá v prevenci pertuse, chřipky a covidu-19. Ze dvou dostupných očkovacích látek je v těhotenství indikována pouze vakcína RSVPreF (Abrysvo, Pfizer). Imunologicky aktivní látkou je v ní

Tab. 1 **Indikační kritéria imunoprofylaxe RSV infekce. Převzato ze Straňák Z. Pediatr praxi. 2015;16(4):247–250.**

Neonatologie	1. Novorozenci gestačního stáří ≤31 + 6 narození v první RSV sezóně/vstupující do první RSV sezóny.[1] 2. Všichni novorozenci s BPD bez ohledu na gestační stáří, kteří vyžadovali léčbu BPD[2]/CLD (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezóny. Ve druhé sezóně jsou indikovány děti aktuálně podstupující léčbu. 3. Hospitalizovaní novorozenci, ohrožení nozokomiální RSV infekcí, mají nárok na aplikaci 1 dávky Synagisu. 4. Novorozenci gestačního stáří 32 + 0 až 34 + 6: rizikové skóre 4 a více (16).
Dětská pneumologie	Všichni novorozenci s BPD, bez ohledu na gestační týden, kteří vyžadovali léčbu BPD[2]/CLD (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezóny, nebyli indikováni neonatology a jsou v péči pneumologické ordinace. Tito novorozenci mají nárok na imunoprofylaxi do 2 let věku. Děti na domácí oxygenoterapii do 2 let věku dítěte. Děti po operaci plic do 2 let věku dítěte. Děti s diagnostikovanou cystickou fibrózou do 2 let věku indikovány specialistou.
Dětská kardiologie (děti do 2 let věku)	Děti s jednokomorovou cirkulací nebo závažnou hypoxemií. Děti se srdečním selháním: vrozené vady srdce (VSV) s významným levopravým zkratem indikovaným k operaci nebo dilatační kardiomyopatie. Děti s významnou plicní hypertenzí. Děti po transplantaci srdce.

[1]Novorozenci, kterým byla imunoprofylaxe aplikována v období leden-březen, již nejsou indikováni k další imunoprofylaxi.
[2]BPD — definice podle AAP (porod před 32. týdnem, oxygenoterapie 28 dnů).

fúzní protein (F) v prefúzní konformaci (preF), a to v bivalentní podobě se subjednotkovými proteiny pro typy A i B antigenních podskupin. Účinnost i bezpečnost byla ověřena klinickými studiemi.

Do studie MATISSE bylo zařazeno více než 7 tisíc těhotných žen v 18 zemích světa. Účinnost vakcinace v prevenci RSV infekce DCD vyžadujících návštěvu lékaře byla v prvních 90 dnech života dítěte 57 % a vůči těžké infekci dokonce 82 % (19).

Ženy, kterým byl podán RSVPreF, porodily statisticky nevýznamně vyšší podíl dětí s nízkou porodní hmotností (5,1 % Abrysvo, 4,4 % placebo). Statisticky významný byl rozdíl pozdně předčasně narozených dětí (gestační věk 35–36 týdnů) v některých zemích. Klinický význam tohoto poznatku je zatím nejistý, ale je důvodem, proč je očkovací látka v USA schválena až pro gestační věk 32–36 týdnů, zatímco v Evropě je schválena pro gestační věk 24–36 týdnů (20, 21). Během postregistračního sledování nedošlo k nárůstu předčasných porodů (22).

V České republice je dostupná od prosince 2023. V USA se doporučuje vakcinace těhotné matky v období září až leden. Pro sezónu 2023/24 bylo v USA očkováno 18 % těhotných žen, což odpovídá 320 tisícům žen (23). Pro děti matek, jež nejsou v tomto období v gestačním věku 32–36 týdnů, se doporučuje podání nirsevimabu. Nirsevimab je v současnosti používán jako součást národního imunizačního programu nejen v USA, ale jako v prvních zemích v Evropě ve Francii a ve Španělsku od podzimní sezóny 2023. Používání nirsevimabu prokázalo vysokou účinnost v prevenci hospitalizací a pobytu na jednotkách intenzivní péče pro RSV infekce u novorozenců a kojenců (24). V České republice, kde nirsevimab není k dispozici, by bylo pravděpodobně výhodné prodloužené období pro podání vakcíny těhotné matce. Těhotným ženám, které byly očkovány RSV vakcínou v předchozím těhotenství, se další očkování již nedoporučuje.

Závěr

Prevence RSV infekcí prostřednictvím očkování těhotných žen a pasivní imunizace novorozenců a kojenců nirsevimabem nabízí účinné strategie k ochraně nejzranitelnějších skupin populace. Každá z těchto metod má své výhody a nevýhody, které je třeba zvážit při rozhodování o nejvhodnějším přístupu pro konkrétní populaci. V České republice je v současné době k dispozici bez indikačního omezení pouze vakcína pro těhotné ženy, a ani ta není bohužel dostatečně využívána. S očekávaným příchodem monoklonální protilátky nirsevimabu by mělo dojít k zjednodušenému podávání v podobě jednorázové aplikace. Na základě dostupných dat týkajících se rizika závažného průběhu RSV infekce i pro zdravé novorozence a kojence je namístě diskutovat o dostupné prevenci pro všechny novorozence a kojence vstupující do první sezóny.

Literatura:

1. Arriola CS, et al. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(5):587–595.
2. Driscoll AJ, et al. Vaccine. 2020;38(11):2435–2448.
3. SPC Synagis. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=Synagis.
4. Respiratory Syncytial Virus–Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children in the United States, 1997 to 2006. Pediatrics [online]. Accessed 2024 Aug 5. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/132/2/e341/31332/Respiratory-Syncytial-Virus-Associated?redirectedFrom=fulltext.
5. Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(6):510–517.
6. Suh M, Movva N, Jiang X, et al. Respiratory Syncytial Virus Is the Leading Cause of United States Infant Hospitalizations, 2009–2019: A Study of the National (Nationwide) Inpatient Sample. J Infect Dis. 2022;226(3):476–484.
7. Pazdiora P, Šanca O. Infekce respiračním syncyciálním virem (RSV) u dětí v prvním roce života (Česká republika, 2017–2022).

Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie. 2024;73(2).
8. Li Y, Johnson EK, Shi T, et al. National burden estimates of hospitalisations for acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2019 among 58 countries: a modelling study. Lancet Respir Med, 2021;9(2):175–185.
9. Cromer D, et al. Lancet Public Health. 2017;2(8):e367–e374.
10. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. Lancet. 2017;390:946–958.
11. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. JAMA. 2003;289(2):179–186.
12. Hansen CL, Chaves SS, Demont C, et al. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the US, 1999-2018. JAMA Netw Open. 2022;5(2).
13. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med. 2009;360(6):588–598.
14. McLaughlin JM, Khan F, Schmitt HJ, et al. Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Rates among US Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Infect Dis. 2022;225(6):1100–1111.
15. PATH. RSV Snapshot: Clinical-stage efforts to develop an RSV vaccine [online]. 2024 Apr 25 [accessed 2024 Aug 5]. Available from: https://media.path.org/documents/RSV-snapshot_25APR2024_clinical-stage.pdf?_gl=1*hbbhrc*_gcl_au*NDc5MjI0OTQuMTcyMTU2ODczMA..*_ga*MTM2MDcxNjEzNC4xNzIxNTY4NzMw*_ga_YBSE7ZKDQM*MTcyMTU2ODcyOS4xLjAuMTcyMTU2ODczNi41My4wLjA.
16. CNEOS. Informace o RSV [online]. 2024 Jun [accessed 2024 Aug 5]. Available from: https://cneos.cz/wp-content/uploads/2024/06/RSV_Informace_2024.pdf.
17. SB Drysdale et al. N Engl J Med. 2023 Dec 28;389:2425–2435.
18. Mezioborové stanovisko České vakcinologické společnosti a České pediatrické společnosti [online]. 2024 [accessed 2024 Aug 5]. Available from: https://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska/mezioborove-stanovisko-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-ceske-pediatricke-spolecnosti.
19. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. MATISSE Study Group (2023). Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. New England Journal of Medicine. 388(1):1451–1464.
20. FDA. FDA Approves First RSV Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants [online]. 2024 [accessed 2024 Aug 5]. Available from: https://www.fda.gov/media/168889/download.
21. European Medicines Agency. Abrysvo: EPAR - Product information [online]. 2024 [accessed 2024 Aug 5]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo.
22. CDC. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccination for Pregnant Women and Pediatrics [online]. 2024 Jun 26-28 [acessed 2024 Aug 5]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/03-RSV-MatPeds-Moro-508.pdf.
23. CDC. RSV Vaccine Coverage for Pregnant Persons [online]. 2024 [accessed 2024 Aug 5]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/rsvvaxview/pregnant-persons-coverage-intent.html.
24. Payne A, Summary of effectiveness of nirsevimab in infants. ACIP presentation. 2024 June 28.

Korespondující autor:

MUDr. Daniel Dražan
DD ordinace, s. r. o.
Ruských legií 352/III
377 01, Jindřichův Hradec
E-mail: daniel@danieldrazan.cz

Návrat záškrtu?

The return of diphtheria?

Kateřina Fabiánová
Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Centrum epidemiologie a mikrobiologie,
Státní zdravotní ústav, Praha

Souhrn

Záškrt (difterie) nabývá na významu kvůli rostoucímu individuálnímu cestování a nárůstu hromadných relokací uprchlíků, žadatelů o azyl a přistěhovalců ze zemí, kde je záškrt stále endemický. Import onemocnění v kombinaci s rostoucí váhavostí ohledně očkování v neendemických zemích, časté cestování do endemických zemí, vyvanutí imunity u očkované populace a zlepšená laboratorní diagnostika vedou k tomu, že se záškrt znovu objevuje, a v budoucnu je třeba s tímto onemocněním počítat i v České republice.

Klíčová slova: **difterie, *Corynebacterium*, očkování**

Summary

Diphtheria is becoming increasingly important due to the increase in individual travel and the increase in mass relocations of refugees, asylum seekers and migrants from countries where diphtheria is still endemic. The introduction of the disease in combination with increasing reluctance to vaccinate in non-endemic countries, frequent travel to endemic countries, waning immunity in the vaccinated population and improved laboratory diagnostics have led to the reappearance of diphtheria and must be considered in the future in the Czech Republic as well.

Keywords: **diphtheria, *Corynebacterium*, vaccination**

Vakcinologie 2024;18(2):88–93

Úvod

Historicky patřil záškrt mezi hlavní příčiny dětské nemocnosti a úmrtnosti. Před zavedením očkování byla nákaza značně rozšířena a až 10 % nemocných umíralo. Používání difterického antitoxinu (DAT), posléze léčba antibiotiky, povinné očkování dětí a důsledná surveillance významně snížily fatální následky této závažné infekce a minimalizovaly výskyt onemocnění v populaci. Vakcinace vedla postupně na celém světě k významnému poklesu výskytu onemocnění, nicméně v některých oblastech se záškrt stále i endemicky vyskytuje. Imunita získaná přirozeně po onemocnění ani imunita získaná po očkování však neposkytují celoživotní ochranu a při absenci přirozeného boostrování dochází u starších věkových skupin k postupnému vyvanutí imunity (1, 2).

Profesor Raška již v roce 1952 ve své učebnici Epidemiologie upozorňoval, že je potřeba pomýšlet na revakcinaci starších dětí a dospělých, aby se předešlo „nepříznivým následkům z narůstání neimunních kolektivů“ (3).
V epidemiologii nákazy navíc v průběhu posledních několika let došlo k mnoha změnám. Opakovaně jsou hlášeny atypické projevy onemocnění způsobené jinými potenciálně toxigenními korynebakteriemi. V mnoha zemích je v souvislosti s blízkým kontaktem se zvířaty často jako původce onemocnění diagnostikována bakterie *Corynebacterium ulcerans*. Vzhledem k novým metodám postupně zaváděným do laboratorní diagnostiky záškrtu, molekulární epidemiologii a diagnostickým postupům byly revidovány definice případů a strategie surveillance a „case“ se definice záškrtu rozšířila a aktuálně zahrnuje všechny potenciálně toxigenní korynebakterie (4, 5).

Záškrt – základní informace o onemocnění

Záškrt (řecky „difthera“ = vyčiněná kůže, blána) je velmi závažné akutní horečnaté onemocnění preventabilní očkováním. Klasický záškrt způsobují korynebakterie, které produkují toxin (exotoxin), nejčastěji *Corynebacterium diphtheriae (C. diphtheriae)*, méně často pak dva další potenciálně toxigenní kmeny způsobující primárně onemocnění u zvířat, *Corynebacterium ulcerans* (*C. ulcerans*) a *Corynebacterium pseudotuberculosis (C. pseudotuberculosis)*. Jedná se o grampozitivní bakterie, pleomorfní, aerobní nesporulující, nepohyblivé tyčinky, odolné vůči zevním vlivům. V prachu, zaschlé pabláně nebo v hle-

nu zůstávají plně virulentní i několik týdnů.

Nejdůležitější faktor virulence *C. diphtheriae* je difterický exotoxin. Tento toxin je kódován sekvencí toxického genu ß-korynebakteriofága, který je integrován do bakteriálním chromozomu. Difterický exotoxin se skládá z dvou fragmentů, A a B. Netoxický fragment B umožní proniknutí do hostitelské buňky, kde se oddělí toxický fragment A, který inhibuje syntézu bílkovin s následkem buněčné smrti. Mimo hostitelské buňky je exotoxin relativně neaktivní. ß-korynebakteriofág může infikovat i netoxigenní kmeny dvou dalších druhů korynebakterií, *C. ulcerans* a *C. pseudotuberculosis*, s následnou produkcí difterického toxinu, a tím transformací na toxigenní kmeny (6, 7).

Záškrt může mít různé klinické formy a při včasném záchytu bývá dobře léčitelný antibiotiky. Onemocnění se projevuje nejčastěji postižením sliznic horních cest dýchacích; pseudomembranozním zánětem sliznic, mandlí, nosu (faryngeální forma), hltanu (laryngeální forma), hrtanu, projevující se sípavým, štěkavým kašlem, nazývaným „croup“, často se značným edémem, zejména v oblasti krku, daným zduřením lymfatických uzlin (collum caesari). Na sliznici se tvoří žlutavě bílé povlaky (pablány), které jsou pevně přichyceny ke spodině. Pokud není nemocná osoba léčena, vzniká maligní forma, kdy během dvou až tří dnů dochází k vytvoření šedých pablán, které se mohou šířit dál do dýchacích cest, dech nemocného má charakteristický nasládlý zápach a může dojít k dyspnoe až obturaci dýchacích cest. Vzácně dochází k postižení dalších sliznic, spojivek, vulvy, vaginy nebo kůže (kožní forma), případně k infekci v ráně, například u novorozenců s epitelizujícím se pupkem nebo u rodiček (ranná forma). Korynebakterie nejsou primárně invazivní, vyvolávají lokální zánětlivé léze, zejména na sliznicích horních cest dýchacích, případně na povrchních poraněních. Jejich bakteriální toxiny se však mohou dostat do krevního oběhu a poškodit srdce, ledviny a centrální nervový systém. Závažné komplikace jako myokarditida a srdeční selhání se mohou projevit týden po začátku onemocnění, kraniální nebo periferní neuropatie obvykle za dva týdny od prvních příznaků.

Zdrojem onemocnění je člověk nemocný nebo v rekonvalescenci, případně bezpříznakový nosič toxigenního kmene, nebo zvíře. K přenosu infekce dochází nejčastěji při úzkém kontaktu kapénkovou cestou, při kašli nebo kýchání, přímým kontaktem s pacientem nebo nosičem prostřednictvím infikovaných kožních lézí (bércové vředy, nehojící se kožní rány), nepřímo například prostřednictvím kontaminovaných předmětů a prádla, alimentární cestou nepasterizovanými mléčnými produkty nebo kontaktem s infikovanými zvířaty.

Nakažlivost nemocného začíná koncem inkubační doby, trvá po celou dobu nemoci, obvykle 14 dní, vylučování v rekonvalescenci může trvat až šest měsíců. Cílená antibiotická léčba ukončí vylučování původce onemocnění obvykle do 48 hodin po začátku podávání.

Historicky se epidemie záškrtu vyskytovaly přibližně každých 10 let; v mírném pásmu v chladnějších měsících roku, v tropech se sezónní trendy smazávají. Primárně byly v populaci s nízkou proočkovaností postiženy zejména neočkované děti do 15 měsíců věku a dospělé osoby.

V zemích s endemickým výskytem záškrtu se může u 3 až 5 % zdravých osob vyskytovat *C. diphtheriae* běžně v nosohltanu jako tzv. nosičství. V tropických zemích mohou kožní léze záškrtu působit jako rezervoáry infekce, ze kterých se může vyvinout respirační forma. Kožní forma záškrtu bývá více přenosná než respirační forma záškrtu. Smrtnost onemocnění se v současnosti pohybuje mezi 5 až 10 %; u dětí do pěti let a u osob nad 40 let dosahuje až 20 % (2, 8, 9, 10).

Riziko nákazy se obecně zvyšuje s věkem, s poklesem ochranných protilátek po očkování, a většinou má souvislost s kontaktem s neočkovanými osobami nebo s cestováním do zahraničí.

Difterický anatoxin a prevence

Bakterie záškrtu objevili a popsali němečtí bakteriologové Edwin Klebs a Friedrich Löffler. V roce 1888 Émile Roux a Alexandre Yersin jako první prokázali, že bakterie způsobující záškrt uvolňují smrtící toxin. V roce 1923 Gaston Ramon inaktivoval toxin korynebakterií formalínem a teplem, a od roku 1924 se tento „anatoxin“ (toxoid) začal používat k aktivní imunizaci proti záškrtu osob všech věkových kategorií (11).

Difterický anatoxin je dnes součástí monovakcín proti záškrtu nebo je obsažen v kombinovaných vakcínách; buď společně s tetanickým toxoidem (DT nebo TD) nebo v kombinaci s celobuněčnou (DTwP) nebo acelulární pertusovou složkou (DTaP). V kombinovaných vakcínách mohou být obsaženy ještě inaktivovaný poliovirus (IPV), vakcína proti invazivnímu *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) a/nebo vakcína při hepatitidě B (Hep B).

Prevence záškrtu

Prevencí záškrtu je jednoznačně očkování. Očkování poskytuje dlouhodobou, ale ne celoživotní ochranu. Při absenci přirozeného boostrování imunita po základním očkování slábne a jedinec se postupně stává vnímavý vůči infekci. Aby nedocházelo v populaci k epidemiím záškrtu, musí kolektivní imunita navozená očkováním dosahovat více než 85 %. Podle WHO má být základní očkování vakcínou proti záškrtu, tetanu a pertusi třídávkové, po kterém by 94 až 100 % dětí mělo mít hladiny protilátek proti difterickému toxinu vyšší než 0,01 mezinárodních jednotek (IU) v ml. Pro dostatečnou ochranu proti případné infekci jsou po základním očkování nezbytné další tři posilovací dávky, v ideálním případě podávané během druhého roku života, ve školním věku a během dospívání. WHO doporučuje, aby pro očkování dětí do šesti let věku byla používána vakcína s vysokým obsahem difterického toxoidu, tedy ne méně než 30 IU na dávku (D). Vakcíny s nižším obsahem difterického toxoidu (d), 2 IU, jsou licencovány pro děti od tří případně pěti let, pro dospívající a dospělou populaci. Snížení difterického toxoidu minimalizuje reakci v místě vpichu, ale množství

toxoidu je stále dostatečné pro vyvolání protilátkové odpovědi u starší populace (6).

Za relativní ochrannou hladinu je považována hladina protilátek 0,01 IU/ml, což koresponduje s negativním Schickovým testem. Imunita navozená protilátkami, zejména imunoglobulinem třídy G (IgG), chrání před onemocněním způsobeným difterickým toxinem, ale nechrání proti kolonizaci nazofaryngu. Po očkování dochází po určité době k poklesu ochranných protilátek a jedinec se stává vnímavý vůči infekci, může se stát nosičem nebo onemocnět. Nosič záškrtu představuje nebezpečný zdroj nákazy.

Velmi dobrá účinnost vakcíny proti záškrtu umožnila v zemích s vysokou proočkovaností minimalizovat výskyt onemocnění. Sérologické studie však prokázaly, že hladina protilátek proti záškrtu postupně s věkem klesá a bez posilovací booster dávky se dospělí postupně stávají vnímaví vůči nákaze. Posilovací dávky očkování dospělé populace jsou zejména důležité v zemích, kde se případy záškrtu dlouho nevyskytovaly a kde nedocházelo k přirozenému posilování malými dávkami. Udržování vysoké hladiny protilátek proti záškrtu v populaci je důležité i kvůli často omezenému přístupu k difterickému antitoxinu, zásadnímu léku při léčbě těžkých forem záškrtu. V některých zemích je v dospělosti přeočkování proti záškrtu doporučováno každých deset až patnáct let, ať již v kombinaci s tetanickým toxoidem, případně s acelulární pertusovou složkou nebo, spíše výjimečně, s vakcínou proti poliomyelitidě. Například v Rakousku doporučují dospělým do 65 let věku očkování kombinovanou vakcínou proti difterii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě (dTaP-IPV) každých 10 let. Očkování proti záškrtu je rovněž doporučeno všem cestovatelům, zejména pokud cestují do oblastí s endemickým výskytem nákazy.

Pokud dojde k poklesu nebo přerušení očkování proti záškrtu, dojde k rozsáhlým epidemiím záškrtu, jak se potvrdilo v 90. letech 20. století ve státech bývalého Sovětského svazu (12, 13, 14) a v nedávné době například při epidemiích v Bangladéši, Venezuele nebo Jemenu (15).

Změna epidemiologické situace

Vzhledem k dobré proočkovanosti se na území většiny evropských států případy záškrtu v předchozích letech objevovaly pouze sporadicky. Ve zprávách Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) k surveillance záškrtu v zemích Evropské Unie a Evropského hospodářského prostoru (EU/EHP) byly pravidelně každý rok hlášeny pouze ojedinělé případy. Výjimkou bylo pouze Lotyšsko, kde je výskyt záškrtu endemický. Záškrt se zde nadále šíří v důsledku předchozí velké epidemie po rozpadu Sovětského svazu. Například v roce 2018 bylo v zemích EU/EHP hlášeno celkem 52 případů onemocnění, ale v roce 2022 bylo evidováno již 359 případů (ECDC), v roce 2023 podle předběžných dat bylo registrováno 170 případů (16,17).

Bez přirozeného boostrování však postupně s věkem dochází k poklesu ochranných protilátek, což dokládá řada odborných článků. Například studie provedená v Německu upozornila na riziko infekce spojené s poklesem ochranných antidifterických protilátek zejména u starších osob (18). Prevalence protilátek u rakouských rezidentů mezi lety 2018 až 2022 prokázala, že 36 % z nich má nedostatečné ochranné titry protilátek (19). Na významný nedostatek protilátek proti záškrtu v dospělé populaci jako následek poklesu postvakcinační imunity ukázaly výsledky mezinárodní séroprevalenční studie v 18 zemích EU/EHP u osob ve věku 40 až 49 a 50 až 59 let ve většině hodnocených zemí (20), což bylo znatelné již v sérologických přehledech provedených v roce 2001 v České republice; antidifterická imunita české populace byla v té době na dobré úrovni pouze u populace do 50 let věku; hladiny protilátek 0,01 IU/ml dosáhlo 99–100 % osob ve věku 1–49 let (21). Tuto situaci potvrzují i výsledky studie ze šesti evropských zemí včetně ČR a také Izraele, popisující pokles ochranných protilátek se zvyšujícím se věkem („waning immunity“) v zemích, kde není v dospělosti zavedena posilovací booster dávka proti difterii (22).

Případy záškrtu v roce 2022 se podle ECDC v zemích EU/EHP vyskytovaly zejména mezi migranty, kteří pocházeli hlavně ze zemí, kde se nákaza dosud endemicky vyskytuje nebo kde je nízká proočkovanost. V rámci studie provedené v Německu v roce 2015 v šesti centrech pro uprchlíky bylo zjištěno, že 76,1 % migrantů nemá dostatečnou hladinu protilátek proti diftérii (23).

S poklesem proočkovanosti proti záškrtu narůstá počet vnímavých jedinců v populaci. V Belgii se po dvaceti letech bez výskytu záškrtu začaly od roku 2010 objevovat sporadické případy onemocnění toxigenními i netoxigenními korynebakteriemi. V jednom případě došlo k onemocnění respirační difterií s fatálním průběhem u tříletého neočkovaného dítěte, kterému nebylo z důvodu nedostupnosti včas podáno antidifterické sérum (antidifterický antitoxin) (24). Od roku 2009 došlo na Ukrajině k drastickému poklesu proočkovanosti proti tetanu a záškrtu, což vede k obavám ze šíření nejen těchto dvou infekčních onemocnění v zemi. Podle studie provedené v roce 2017 u dětí narozených v letech 2006 až 2015 byla séroprevalence protilátek proti diftérii <80 % (v rozmezí 50–79,2 %) ve všech čtyřech sledovaných regionech (25).

V celém WHO regionu Evropa jsou trvale hlášeny sporadické případy záškrtu včetně fatálních průběhů onemocnění. V letech 2010 až 2019 bylo v regionu hlášeno 451 případů záškrtu. Deklarovaná proočkovanost proti záškrtu první dávkou vakcíny proti záškrtu, tetanu a černému kašli třetí dávkou (DTP3) byla 95–97 %. V roce 2019 bylo hlášeno 52 případů z 11 zemí (hlášení, včetně nulových, poslalo 48 zemí). V některých oblastech z těchto 11 zemí je proočkovanost proti záškrtu třetí dávkou DTP pod 80 %. Suboptimální surveillance a nedostatečné laboratorní diagnostické kapacity mohou být také faktory, které přispívají k výskytu onemocnění. Dosažení vysokého pokrytí DTP3 ve všech oblastech a zavedení posilovacích dávek očkování proti záškrtu je nezbytné pro kontrolu záškrtu a prevenci epidemií (26).

Případy difterie se tedy objevují nejen vzhledem ke změně v epidemiologické situaci z důvodů vyvanutí imunity po očkování a k absenci přirozeného boostrování, ale také pravděpodobně v souvislosti s nárůstem migrace do Evropy a zřejmě též v souvislosti s úzkým kontaktem lidí se zvířaty, zejména se psy. Navíc u očkovaných osob, které mají chronické onemocnění spojené s poruchami imunity, může dojít rychleji k poklesu imunity po očkování proti difterii a stávají se opět vnímavými k infekci; osob s chronickým onemocnění spojeným s poruchami imunity navíc v současnosti přibývá (27, 28, 29).

V souvislosti s možností zavlečení nákazy je třeba upozornit na případy a epidemie záškrtu hlášené zejména z Venezuely, Jemenu, Bangladéše, Vietnamu, Haiti, Nigérie, Filipín, Indonésie, Dominikánské republiky, Jemenu nebo Indie. Tyto oblasti jsou v mnoha případech turisticky hojně navštěvované destinace a vzhledem k tomu, že se v těchto oblastech nákaza stále vyskytuje, nelze vyloučit její import migranty, turisty nebo osobami, které unikly očkování nebo mají nedostatečné hladiny ochranných protilátek (30).

Záškrt a očkování v ČR

Nejvyšší nemocnost záškrtem byla v českých zemích v průběhu druhé světové války, kdy v roce 1943 dosáhla svého maxima. Evidováno bylo 39 597 případů onemocnění (347/100 000 obyvatel) a smrtnost se pohybovala mezi 5 až 8 %. V bývalém Československu se proti záškrtu začaly děti plošně povinně očkovat od roku 1946 (zákon č. 189/1946 Sb.). Po zavedení očkování se podařilo významně snížit nemocnost a úmrtnost na záškrt. Od roku 1958 bylo v ČR zahájeno očkování celkem pěti dávkami kombinované vakcíny československé výroby proti záškrtu, tetanu a pertusi (Alditepera) a stalo se součástí pravidelného očkování dětí. Nemocnost prudce klesala až do začátku 70. let, kdy došlo k přerušení endemického výskytu onemocnění, a od roku 1974 se vyskytovaly jen ojedinělé případy onemocnění záškrtem. Na dlouhou dobu poslední případ záškrtu v ČR byl evidován v roce 1995 v Jihočeském kraji. Poté od roku 1996 až do roku 2021 nebyl v ČR hlášen žádný další případ záškrtu. V květnu 2022 Národní referenční laboratoř pro pertusi a difterii (NRL) ve Státním zdravotním ústavu (SZÚ) potvrdila první případ faryngeální formy záškrtu vyvolané toxin produkující bakterií *Corynebacterium ulcerans* u 79leté onkologické pacientky z Vysočiny. Při epidemiologickém šetření byla u psa v rodině pacientky nalezena bakterie *C. ulcerans*. NRL potvrdila shodu obou vzorků metodou multilokusové sekvenační typizace (Multilocus Sequence Typing, MLST) (29).

Od roku 2022 je evidován nárůst potvrzených případů záškrtu v České republice. Podle dat SZÚ bylo v roce 2022 hlášeno celkem pět případů záškrtu, v roce 2023 již sedm případů a do konce července roku 2024 celkem osm případů. Epidemiologické šetření u jednotlivých případů nepotvrdilo import onemocnění ani kontakt s migranty nebo azylanty. Nejednalo se jen o respirační formy záškrtu, ale také o kožní formy projevující se často jako dlouhodobě nehojící se bércové vředy. V souvislosti se záškrtem byla zaznamenána i úmrtí. Na zlepšení a zrychlení laboratorní diagnostiky, a tím i záchytu případů difterie v ČR, se jistě podílí i lepší dostupnost vyšetření metodou MALDI TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization). Neobvyklý výskyt případů záškrtu vyvolal potřebu posílit surveillance onemocnění a vedl k vytvoření Doporučeného postupu při výskytu onemocnění záškrtem, který byl přijat v zájmu nastavení jednotného systému pro zajištění prevence vzniku a dalšího šíření nákazy záškrtem a v souvislosti s výskytem vyššího počtu případů daného onemocnění aktuálně hlášených v některých evropských zemích, včetně České republiky. V tomto dokumentu jsou i podrobné informace k diagnostice a terapii onemocnění záškrtem (31).

Očkovací látky proti záškrtu v ČR

V ČR se od roku 2007 pro základní očkování používá kombinovaná vakcína proti šesti infekcím. V kombinovaných očkovacích látkách používaných v ČR pro děti v rámci základního očkování obsahuje jedna dávka vakcíny (0,5 ml) ne méně než 20 IU (Hexacima) nebo 30 IU (Infanrix hexa) difterického anatoxinu adsorbovaného na hydratovaný hydroxid hlinitý. Státní ústav pro kontrolu léčiv uvádí ještě další registrované vakcíny, hexavakcínu Vaxelis a vakcínu Tetraxim. Vakcína Vaxelis (DTaP-HB-IPV-Hib) je indikována k základnímu očkování a přeočkování kojenců a batolat starších šest týdnů. Vakcína Tetraxim (DTaP-IPV) je indikována k základnímu očkování a přeočkování kojenců a dětí ve věku od dvou měsíců. Vakcíny Vaxelis a Tetraxim jsou sice v ČR registrovány, ale nejsou zde obchodovány a nejsou reálně dostupné.

K dispozici jsou dále vakcíny se sníženým množstvím antigenů, které jsou určeny k očkování starších dětí, dospívajících a dospělých; vakcíny Adacel a Adacel polio obsahují minimálně dvě mezinárodní jednotky difterického anatoxinu, vakcíny Boostrix, Boostrix polio obsahují ne méně než dvě mezinárodní jednotky. Samostatná vakcína proti záškrtu není v ČR aktuálně registrována.

Doporučení pro pravidelné očkování proti záškrtu v dospělosti v ČR zatím není. ECDC doporučuje podání booster dávky v pravidelných desetiletých intervalech po celý život. „Očkování je jedinou účinnou prevencí onemocnění zprostředkovaného toxiny a zahrnuje podání booster dávky difterického toxoidu, pokud od poslední dávky uplynulo více než 10 let.“ ECDC rovněž doporučuje booster dávku proti záškrtu cestovatelům, kteří se vydávají do zemí s endemickým výskytem nákazy. Zvláštní pozornost by měla být také věnována zdravotníkům, kteří jsou vystaveni většímu riziku kontaktu s *C. diphtheriae* (32).

Ostatní druhy korynebakterií

• ***Netoxigenní korynebakterie***

Pro úplnost je nutné zmínit i další druhy korynebakterií, které mohou být patogenní pro člověka. V současnosti je popsáno již více než 115 druhů izolovaných z humánních, veterinárních a environmentálních zdrojů. Asi

polovina byla izolována z humánních klinických vzorků. Mnohá korynebakteria jsou považována za součást normální lidské mikrobioty, ale mohou se stát také oportunními patogeny. Onemocnění jako například recidivující faryngitida u mladých dospělých či kožní léze u populace bezdomovců byla popsána zejména u jedinců s oslabenou imunitou (7).

- ***Korynebakteria nesoucí tox gen, ale neprodukující toxin (Non-toxigenic toxin gene-bearing C. diphtheriae and C. ulcerans, NTTB)***

Podle definice případu onemocnění záškrtem je za potvrzené onemocnění považováno takové, kde je prokázána produkce toxinu. U řady pacientů se však po primárním průkazu korynebakterií v klinickém vzorku a potvrzení přítomnosti tox genu neprokáže produkce toxinu. Tyto kmeny se označují jako korynebakteria nesoucí tox gen, ale neprodukující toxin (NTTB). Klinické izoláty s těmito kmeny byly popsány častěji u *C. diphtheriae* než u *C. ulcerans*. Netoxigenní varianty sice zatím představují menší riziko z hlediska výskytu v populaci a klinické závažnosti, ale i infekce netoxigenní variantou *C. diphtheriae* mohou vyústit například v endokarditidu, osteomyelitidu a septickou artritidu. Podobně jako u toxigenních variant korynebakterií je onemocnění vyplývající z infekce netoxickou *C. diphtheriae* častější u osob s již existujícím chronickým onemocněním (11, 33–36).

Očkování proti záškrtu nechrání před infekcí netoxickými kmeny *C. diphtheriae*. Současné vakcíny proti záškrtu obsahují pouze difterický toxoid, a proto chrání před působením difterického toxinu, ale nechrání proti infekcím způsobeným netoxickými kmeny. I proto se studují možnosti nové vakcíny, která by byla účinná nejen proti záškrtu, ale i proti infekcím způsobeným kmeny, které neprodukují difterický toxin a které nesplňují kritéria záškrtu.

Závěr

Záškrt patří mezi onemocnění preventabilní očkováním. Přesto se endemicky stále vyskytuje v mnoha zemích světa. Případy difterie se znovu objevují nejen kvůli změně v epidemiologické situaci z důvodů vyvanutí imunity po očkování a absenci přirozeného boostrování, ale také pravděpodobně v souvislosti s nárůstem migrace do Evropy, s lepší laboratorní diagnostikou a zřejmě též v souvislosti s úzkým kontaktem lidí se zvířaty. Případy vyvolané netoxigenními variantami korynebakterií by v populaci měly být v rámci surveillance záškrtu důsledně monitorovány, podobně jako tomu bylo v minulosti.

Ke snížení výskytu záškrtu je nutné udržet vysokou proočkovanost a podání všech posilovacích dávek u dětí. Imunita získaná přirozeně, po onemocnění, ani imunita získaná po očkování neposkytují celoživotní ochranu. Je nezbytné zvážit zavedení kompletního samostatného doporučení pro přeočkování proti difterii v dospělé populaci, pokud od poslední dávky uplynulo více než 10 let. Důsledná surveillance záškrtu je nezbytnou podmínkou k udržení nákazy pod kontrolou.

Literatura:

1. World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper, August 2017 - Recommendations. Vaccine. 2018;36(2):199–201.
2. Pelc H. Zdravotní stav obyvatelstva Československé republiky v jejím prvním desetiletí. Praha, 1929.
3. Raška K. Epidemiologie. Praha: Zdravotnické nakladatelství, 1952, pp 408.
4. WHO. WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections [online]. 2021. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352275/9789240038059-eng.pdf.
5. European Union. Prováděcí Rozhodnutí Komise (EU) 2018/945 ze dne 22. června 2018 o přenosných nemocích a souvisejících zvláštních zdravotních problémech, které musí být podchyceny epidemiologickým dozorem, a o příslušných definicích případů. Úř věst. L 170, 2018 Jul 6, pp 1–74.
6. WHO. Diphtheria vaccines: WHO position paper – August 2017. WER, 2017, vol. 92, 31. Available from: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and biologicals/policies/position-papers/diphtheria.
7. Votava M, et al. Lékařská mikrobiologie speciální. Brno: Neptun, 2006.
8. Beneš J, et al. Infekční lékařství. Praha: Galén, 2009.
9. Tiwari TSP, Wharton M. Chapter 19: Diphtheria Toxoid. In: Plotkin's Vaccines. 2017, pp 261–275.
10. David LH, et al. Control of Communicable Diseases Manual, 21th Edition. Washington: APHA Press, 2022.
11. Acosta, AM, Moro PL, Harris S, et al. Diphtheria. Chapter 7 In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 14th Edition. CDC, 2021.
12. Hardy IR, Dittmann S, Sutter RW. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. Lancet. 1996;347(9017):1739–44.
13. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. Emerg Infect Dis. 1998 Oct-Dec;4(4):539–50.
14. Wagner KS, White JM, Lucenko I, et al. Diphtheria Surveillance Network. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000-2009. Emerg Infect Dis. 2012;18(2):217–25.
15. WHO. Emergencies preparedness, response. Integrated approach to clinical management in Cox's Bazar, Bangladesh [online]. 2018. Available from: http://www.who.int/csr/disease/clinical-management/en.
16. ECDC. Diphtheria [online]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/search?s=Diphtheria.
17. ECDC. Communicable Disease Threats Report [online]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-7-2024.pdf.
18. Teutsch B, Berger A, Marosevic D, et al. Corynebacterium species nasopharyngeal carriage in asymptomatic individuals aged ≥ 65 years in Germany. Infection. 2017;45(5):607–611.
19. Wagner A, Jasinska J, Schmid D, et al. Lack of seroprotection against diphtheria in the Austrian population, in light of reported diphtheria cases in Europe, 2022. Euro Surveill. 2023;28(17):2300206.
20. Berbers G, et al. Serosurveillance Study Team. Circulation of pertussis and poor protection against diphtheria among middle-aged adults in 18 European countries. Nat Commun. 2021 May 17;12(1):2871.
21. Kříž B. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – Záškrt (Diphtheria). In Kříž, B. et al. Víceúčelový sérologický přehled protilátek proti vybraným infekcím, u nichž se provádí očkování. Zprávy CEM. Praha: SZÚ. 2003;12 (příloha 1): 9–12.
22. di Giovine P, Kafatos G, Nardone A, et al. Comparative seroepidemiology of diphtheria in six European countries and Israel. Epidemiol Infect. 2013;141(1):132–42.
23. Jablonka A, Behrens GM, Stange M, et al Tetanus and diphtheria immunity in refugees in Europe in 2015. Infection. 2017 Apr;45(2):157–164.
24. Martini H, Soetens O, Litt D, et al. Diphtheria in Belgium: 2010-2017. J Med Microbiol. 2019 Oct;68(10):1517–1525.

25. Khetsuriani N, Zaika O, Slobodianyk L, et al. Diphtheria and tetanus seroepidemiology among children in Ukraine, 2017. Vaccine. 2022;40(12):1810–1820.
26. Muscat M, Gebrie B, Efstratiou A, et al. Diphtheria in the WHO European Region, 2010 to 2019. Euro Surveill. 2022 Feb;27(8):2100058.
27. Lartigue MF, Monnet X, Le Flèche A, et al. Corynebacterium ulcerans in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. J Clin Microbiol. 2005 Feb;43(2):999–1001.
28. Othieno R, Mark K, Etherson M, et al. A case of cutaneous toxigenic Corynebacterium ulcerans likely acquired from a domestic dog. Access Microbiol. 2019 May 30;1(7):e000025.
29. Fabiánová K, Košťálová J, Zavadilová J, et al. Surveillance difterie v ČR. Zprávy CEM. Praha: SZÚ. 2023;32(1):24–29.
30. ProMed. Program for Monitoring Emerging Diseases, ProMed [online]. Available from: https://promedmail.org/.
31. SZÚ. Doporučený postup při výskytu případu onemocnění záškrtem (difterií) [online]. Available from: https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/02/DOPORUCENY_POSTUP_zaskrt_verze_01_2023.pdf.
32. ECDC. Communicable Disease Threats Report [online]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-28-2023.pdf.
33. Melnikov VG, Dezoysa A, Mazurova I, et al. Molecular screening for the „identification“ of non-toxigenic tox bearing strains of Corynebacterium diphtheriae from the Russian Federation. Proceedings of the Sixth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria, Brussels. Belgium, 2000, pp 60.
34. Reacher M, Ramsay M, White J, et al. Nontoxigenic corynebacterium diphtheriae: an emerging pathogen in England and Wales? Emerg Infect Dis. 2000 Nov-Dec;6(6):640–645.
35. Romney MG, Roscoe DL, Bernard K, et al. Emergence of an invasive clone of nontoxigenic Corynebacterium diphtheriae in the urban poor population of Vancouver, Canada. J Clin Microbiol. 2006;44(5):1625–9.
36. Schnell D, Beyler C, Lanternier F, et al. Nontoxinogenic corynebacterium diphtheriae as a rare cause of native endocarditis in childhood. Pediatr Infect Dis J. 2010;29(9):886–8.

Korespondující autorka:

MUDr. Kateřina Fabiánová, Ph.D.
Oddělení epidemiologie infekčních nemocí
Centrum epidemiologie a mikrobiologie
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48/49
Praha 10, 100 00
Tel.: 267 082 445
E-mail: katerina.fabainova@szu.cz

Dlouhý covid – výzva pro preventivní opatření programů veřejného zdraví

Long Covid - a Call for Preventive Measures for Public Health Programmes

Vanda Boštíková,[1] Hana Střítecká[2], Jan Brixi[1,3]

[1]Katedra epidemiologie, Vojenská lékařská fakulta, Univerzita obrany, Hradec Králové

[2]Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

[3]Chirurgická klinika, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Souhrn

Postakutní následky covidu-19, známé také jako dlouhý či dlouhodobý covid-19 (long covid), postihují přibližně 10–45 % ze stovek milionů lidí, kteří prodělali infekční virové onemocnění covid-19, a představují tak zásadní výzvu pro celosvětové programy veřejného zdraví. Dlouhý covid ohrožuje nejen jednotlivce, ale celé populace, stejně jako mnohé ekonomiky. Jen ve Velké Británii žije s touto diagnózou v současnosti více než dva miliony osob. Na celém světě je to pak více než 160 milionů postižených. Americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) v Atlantě definuje dlouhý covid jako přítomnost nových, vracejících se nebo dlouhotrvajících příznaků spojených s akutním covidem-19, které přetrvávají déle než čtyři týdny. Dlouhý covid je multisystémové onemocnění způsobující dysfunkci dýchací, srdeční a nervové tkáně, přinejmenším částečně pravděpodobně v důsledku změn v buněčném energetickém metabolismu a sníženého zásobování tkání kyslíkem. Pacienti uvádějí širokou škálu příznaků, včetně bolesti břicha, anosmie, bolesti na hrudi, kognitivních poruch (mozková mlha), závratí, dušnosti, únavy, bolesti hlavy, změn nálady, palpitací, parestezií, malátnosti. Projevy jsou variabilní a příznaky mohou kolísat nebo přetrvávat, včetně opakovaných recidiv.

Bylo identifikováno několik rizikových faktorů pro vývoj tohoto syndromu – vyšší věk, ženské pohlaví, již existující komorbidity, snížená humorální imunitní odpověď po očkování, těžký průběh akutního covidu-19. Ačkoli bylo pro léčbu únavy související s dlouhým covidem navrženo několik přípravků, výsledky nejsou dosud uspokojivé. Na druhou stranu bylo prokázáno, že očkování proti covidu-19 poskytuje bezpečnou a účinnou ochranu proti infekci SARS-CoV-2 a těžkému průběhu akutního covidu-19. Vliv očkování na rozvoj dlouhého covidu je v současnosti zkoumán. Údaje ze dvou desítek observačních studií naznačují, že očkování proti covidu-19 by mohlo před dlouhým covidem chránit.

Klíčová slova: SARS-CoV-19, pandemie, koronaviry, epidemiologie, vakcíny, očkování, dlouhý covid, postakutní syndrom covidu-19, observační studie, vrcholoví sportovci, vojáci

Summary

Post-acute sequelae of COVID-19, also known as long or long-lasting COVID, affect approximately 10–45% of the hundreds of millions of people who have experienced COVID-19, posing a major challenge to global public health programmes. Long COVID threatens not only individuals but entire populations as well as many economies. In the UK alone, more than two million people are currently living with the diagnosis. Worldwide, then, there are more than 160 million sufferers. The U.S. Center for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta defines long-standing COVID as the presence of new, recurrent or prolonged symptoms associated with acute COVID-19 that persist for more than four weeks. Long COVID is a multisystem disease causing dysfunction of respiratory, cardiac, and nervous tissue, at least in part likely due to changes in cellular energy metabolism and reduced tissue oxygen supply. Patients report a wide range of symptoms including abdominal pain, anosmia, chest pain, cognitive impairment (brain fog), dizziness, shortness of breath, fatigue, headache, mood changes, palpitations, paresthesias, malaise. Manifestations are variable and symptoms may fluctuate or persist, including repeated relapses.

Several risk factors have been identified for the development of this syndrome – older age, female gender, pre-existing comorbidities, reduced humoral immune response after vaccination, and severe course of acute COVID-19. Although several agents have been proposed for the treatment of fatigue associated with prolonged COVID, the results are not satisfactory. On the other hand, vaccination against COVID-19 has been shown to provide safe and

effective protection against SARS-CoV-2 infection and the severe course of acute COVID-19. The effect of vaccination on the development of long COVID is currently under investigation. Data from two dozen observational studies suggest that vaccination against COVID-19 could protect against long COVID.

Keywords: **SARS-CoV-19, pandemic, coronaviruses, epidemiology, vaccines, vaccination, long COVID, post-acute COVID-19 syndrome, observational studies, top athlets, soldiers**

Vakcinologie 2024;18(2):94–97

Úvod

Problém postvirových syndromů jako takových není ničím novým. Nicméně rozsah a rychlost koronavirové globální výzvy vyžaduje celosvětovou spolupráci napříč tradičními klinickými, stejně jako akademickými obory. Pandemie covidu-19 je prvním velkým celosvětovým zdravotnickým problémem za posledních více než 100 let. Globálně vysoce odlišné reakce na tuto situaci v jednotlivých zemích světa, odlišné průběhy infekce v rámci různých ras (Afroameričané a Hispánci mají vyšší riziko vzniku závažných příznaků covidu-19), způsob zpracování a přístupu k datům výrazně ztížily zobecnění a vyvození závěrů z protiepidemických opatření (1, 2).

Vývoj pandemie SARS-CoV-2

Historie vzniku tohoto problému je z velké části známa. Dne 12. prosince 2019 zdravotnické orgány ve městě Wuhan v čínské oblasti Hubei oznámily výskyt neobvyklého idiopatického zápalu plic, který v několika případech přešel do respiračního selhání. Šest z prvních sedmi pacientů pracovalo na místním trhu s mořskými plody. Vzorky byly zaslány do místní laboratoře, která identifikovala kandidátního patogena jako koronavirus s názvem 2019–nCoV. Následná analýza ukázala 79–87% shodu sekvence se známými viry SARS-CoV MERS-CoV a SARS-COV, jejichž mezihostiteli jsou dromedár a cibetka. Později byla zaznamenána více než 95% celková podobnost sekvence genomu s virem BatVoVRaTG13, který byl dříve zjištěn u netopýra *Rhinolophus affinis*, což naznačuje společného předka. Tato fylogenetická příbuznost následně poskytla důkaz, že virus mohl pocházet od netopýrů, ačkoli byli navrhováni alternativní hostitelé (cibetky, luskouni). Analýza genomu ukázala, že vstupním bodem je obalový protein, který interaguje s angiotenzin konvertujícím enzymem 2 (ACE2) na membráně cílové buňky. Sekvence viru byla určena a zveřejněna počátkem roku 2020 a virus byl následně v březnu 2020 přejmenován na SARS-CoV-2 (1, 3).

První oficiální případ podle Světové zdravotnické organizace (WHO) byl potvrzen 30. prosince 2019 a první úmrtí 6. ledna 2020. Údaje byly pravidelně předávány WHO, která 20. ledna 2020 začala zveřejňovat týdenní situační zprávy. Ve 23. zprávě ze dne 12. února bylo onemocnění označeno jako covid-19 (1, 4).

Atypická pneumonie se vyznačovala mírou reprodukce (R) 2,5, tj. výrazně vyšší než u chřipky (R = 0,93) a dalších koronavirů MERS-CoV (R = 0,69) a SARS-Cov-1 (R = 1,1). U pacientů byly zaznamenány hlavní příznaky typické pro závažnou virovou plicní infekci, horečka (83 %), kašel (82 %) a dušnost (31 %), přičemž 15 % pacientů uvedlo všechny tři příznaky, zatímco více než polovina měla chronické zdravotní onemocnění (zejména hypertenzi, diabetes a cerebrovaskulární onemocnění), a byla zaznamenána 11% úmrtnost. Hlavními rizikovými faktory pro přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP) byly věk, hypertenze, cerebrovaskulární onemocnění, diabetes, dušnost a závratě. Typickými laboratorními nálezy spojenými s přijetím na JIP byly zvýšený počet neutrofilů, D-dimery, kreatinkináza, laktátdehydrogenáza, urea, aspartátaminotransferáza, vysoce citlivý troponin I a prokalcitonin. Invazivní mechanickou ventilaci vyžadovala polovina z celkového množství pacientů přijatých na JIP. Další studie zjistila, že věk, troponin I, laktátdehydrogenáza a kreatinkináza byly nezávislými prediktory mortality (2, 5).

Rok po prvních případech se onemocnění stalo celosvětovým, vyskytovalo se na všech obydlených kontinentech a nakazilo se jím přibližně 76,2 milionu lidí (0,97 % světové populace), což způsobilo 1,8 milionu úmrtí (2,3 %) nakažených. Mnoho národů se s virem a jeho účinky vyrovnávalo pomalu. Některé okamžitě zavedly cestovní bariéry, které účinně zakazují migraci, a další omezení (například uzavření škol a univerzit a zavedení zákazu nočního vycházení), zatímco jiným trvalo déle, než přijaly stejná opatření. Jedny z největších rozdílů jsou pravděpodobně způsobeny četností testování, způsobem hlášení případů a úmrtí a nezveřejňováním údajů v některých zemích (např. Číně). Druhým, nezávislým faktorem byla schopnost států a jejich zdravotnických systémů reagovat na infekce (1, 2).

Počátek pandemie v Evropě

Denní situační zprávy WHO ukazovaly pomalý, ale trvalý příchod viru do Evropy na přelomu ledna a února 2020. Dne 23. ledna 2020 přiletěli do Milána z Wuhanu dva čínští návštěvníci Itálie. Itálie nahlásila první dva pacienty 29. ledna, což urychlilo italskou epidemii, a tím i první tvrdé údaje o nákaze v Evropě.

Indexový případ epidemie ve Španělsku nebyl identifikován, první dva potvrzené případy byly hlášeny 27. ledna 2020. Následně počet infekcí, hospitalizací a úmrtí (250 000 případů a 25 000 úmrtí během 8 týdnů) proporcionálně překročil počet případů v Itálii. Nepříznivý průběh epide-

mie ve Španělsku byl přičítán mimo jiné neúměrnému úbytku zdravotnických pracovníků, nedostatku diagnostických testů a osobních ochranných prostředků a nedostatečným protiepidemickým opatřením.

Než byla 23. ledna ve Wuhanu vyhlášena uzávěra oblasti a uzavřeno letiště, přistálo ve Velké Británii 17 přímých letů z Wuhanu a více než 600 letů z celé Číny. „Nultými pacienty" v UK byli pravděpodobně dva jedinci z Číny a diagnóza byla stanovena na základě klinického vyšetření dne 27. února 2020. Bylo zjištěno, že se mnoho Britů vrátilo z dovolené v severní Itálii, a tak je možné, že si virus přivezli s sebou. Vzhledem k tomu, že hranice byly otevřené a mnoho obyvatel UK navštívilo Španělsko, je pravděpodobné, že i tato země byla dalším zdrojem. Dne 11. března hostil liverpoolský fotbalový klub 3 000 fanoušků z Madridu. Až o týden později vláda oznámila uzavření škol a 26. března vstoupila v platnost výluková opatření 1, 3).

Očkování

Na začátku dubna 2022 WHO uváděla 276 vakcín ve vývoji, 109 v klinickém testování a 24 v používání. Dvě z nich jsou založeny na virových vektorech (Oxford/Astra Zeneca a Janssen/Johnson & Johnson) a dvě dodávají mRNA v lipidové nanočástici (Pfizer-BioNTech a Moderna) (6).

Navzdory klinické účinnosti vakcín se stejně jako u každého léku, a pochopitelně jako i u jiných vakcín, vyskytly nežádoucí účinky, které se u jednotlivých vakcín liší závažností. Téměř ve všech případech byla četnost hlášených nežádoucích účinků nepřímo úměrná věku. Produkt Pfizer-BioNTech způsobuje přibližně 11 alergických reakcí na milion dávek, takže by neměl být používán u osob s problémy s přecitlivělostí. Podobně se mRNA vakcína Moderna spojuje s 2,5 případy anafylaxe na milion dávek. U osob očkovaných přípravky Oxford/Astra Zeneca a Janssen/Johnson & Johnson hrozí riziko žilní trombózy a/nebo trombocytopenie (následně nazvané vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie, VITT) s frekvencí 3/milion (1, 6).

Analýzy naznačily, že některé vysoce rizikové skupiny (odhadované na 1,3 milionu osob), například osoby s imunosupresí, si nevytvořily dostatečně vysoký titr ochranných protilátek, spojených s účinností vakcíny, a byly proto ohroženy infekcí. Jedna studie poukázala na klesající titr protilátek s věkem: 119. den po očkování byl medián titru 235 228 IU/ml u osob ve věku 18–55 let, 151 761 IU/ml u osob ve věku 56–70 let a 157 946 IU/ml u osob starších 70 let. Vzhledem k tomu, že ojedinělé studie u vybraných skupin a kazuistiky naznačily, že třetí posilující očkování u těchto skupin je účinné při zvyšování imunitní odpovědi, byla tato strategie zavedena na podzim roku 2021 například ve Velké Británii. Do první poloviny dubna 2022 tak obdržely více než dvě třetiny způsobilé populace Britů posilovací dávku nebo třetí očkovací dávku. Na jaře 2022 byla nejzranitelnějším osobám (např. osobám s imunosupresí) nabídnuta čtvrtá dávka (7, 8).

Studie z Izraele ukázala, že ve všech věkových skupinách se s rostoucí proočkovaností snižoval výskyt následků SARS-CoV-2. V září 2021 uvedla Agentura pro zdravotní bezpečnost Spojeného království, že očkování zabránilo více než 230 000 hospitalizací a přibližně 24 milionům infekcí. Z 1,24 milionu uživatelů aplikace pro hlášení příznaků covidu-19, kteří měli jednu dávku vakcíny, bylo 0,5 % následně pozitivně testováno na SARS-CoV-2, přičemž toto číslo kleslo na 0,2 % z 971 504 uživatelů, kteří měli dvě dávky. Kromě toho byly téměř všechny příznaky hlášeny méně často u infikovaných očkovaných osob než u infikovaných neočkovaných osob a u očkovaných účastníků byla větší pravděpodobnost, že budou zcela bez příznaků, zejména pokud jim bylo 60 let nebo více (9, 10).

Vztah mezi vakcinací a dlouhým covidem

Poslední analýzy dat poukazují na kauzální vztah mezi očkováním vakcínou proti covidu-19 před infekcí SARS-CoV-2 a nižším rizikem vývoje dlouhého covidu. Podle multicentrické retrospektivní studie byla u hospitalizovaných pacientů a pacientů přijatých na jednotky JIP třikrát, respektive pětkrát vyšší pravděpodobnost dlouhého trvání covidu. Stejně tak pacienti, kteří potřebovali doplňkový kyslík nebo mechanickou ventilaci, měli při ročním sledování vyšší pravděpodobnost reziduálních abnormalit CT než ti, kteří je nevyžadovali. U očkovaných pacientů byla nižší pravděpodobnost vzniku dlouhého covidu než u neočkovaných pacientů, a to i u těch, kteří nebyli hospitalizováni. Multicentrické observační studie, které porovnávaly očkované pacienty s covidem-19 s neočkovanými pacienty s využitím známých rizikových faktorů pro závažnou infekci, navíc prokázaly nižší výskyt dlouhého covidu u očkovaných pacientů během 28 až 180denního sledování. Další studie ukázaly, že pacienti s dvoudávkovým očkováním měli vyšší pravděpodobnost výskytu již existujících komorbidit než pacienti bez očkování / s jednodávkovým očkováním. Vzhledem k tomu, že preexistující komorbidity, jako je astma, diabetes, obezita a imunosupresivní stavy, mohou být rovněž spojeny s vyšším rizikem dlouhého covidu, zjištění, že pacienti s dvoudávkovým očkováním (u nichž byla rovněž vyšší pravděpodobnost, že budou mít preexistující komorbidity) byli spojeni s nižší incidencí dlouhého covidu, podtrhuje význam očkování před akutní infekcí SARS-CoV-2. Kromě toho je třeba poznamenat, že očkování dvěma dávkami bylo spojeno s nižším rizikem dlouhého covidu i ve srovnání s očkováním jednou dávkou (14–17).

Specifickou skupinu studia prevalence, rizikových faktorů a dopadů dlouhého covidu a vlivu očkování tvoří vrcholoví sportovci a profesionální vojáci, tedy osoby zaměřené v důsledku svého povolání na vysokou fyzickou připravenost. Ani těmto osobám se dlouhý covid nevyhýbá. Studie provedená v americkém vojenském zdravotnickém systému se zaměřila na odhad rizika vzniku stavů po covidu v rámci vojenského zdravotnického personálu. Výzkum prováděný v belgických obranných silách hodnotil prevalenci, rizikové faktory a dopad dlouhodobých příznaků, jako je dlouhý covid,

na operační připravenost vojáků. Jiná studie zahrnující americké veterány zjistila, že téměř polovina těch, kteří byli pozitivně testováni na covid-19, pociťovala dlouhodobé příznaky covidu i až po šesti měsících, přičemž mezi rizikové patřili Afroameričané, osoby ve vyšším věku a s diabetem. Očkování opětovně poukázalo na snížení výskytu dlouhého covidu (18).

Závěr

Vzhledem ke stále se rozšiřující populaci pacientů je nyní dlouhý covid častým onemocněním se společenskými i osobními dopady. Nutně potřebujeme podklady pro lepší pochopení trajektorie příznaků, základních mechanismů a léčby. Velkého pokroku bylo dosaženo v oblasti testování paradigmat, která odhalují vzorec patofyziologických změn dýchacího, autonomního a kardiovaskulárního systému, což napomáhá diagnostice a odhaluje základní funkční změny u dlouhého covidu a souvisejících stavů. Podkladem příznaků může být narušení produkce buněčné energie v důsledku mitochondriální dysfunkce, snížené zásobování kyslíkem v důsledku koagulopatie a poškození endotelu a imunitní dysregulace. Rehabilitace může být účinná, ale představuje výzvu z hlediska zdrojů, neboť je třeba zajistit dostatečné monitorování, aby bylo možné přizpůsobit aktivitu fyziologickým možnostem, a předejít tak zhoršení poškození. Farmakologická léčba bude pravděpodobně účinná pouze u subpopulací pacientů se specifickými příznaky a základní patologií.

Zatímco očkování před infekcí SARS-CoV-2 může snížit výskyt dlouhého covidu, účinky očkování u pacientů s probíhající dlouhým covidem nejsou dostatečně známy. Dnes víme, že očkování není spojeno se symptomatickým zhoršením probíhajícího dlouhého covidu.

K pochopení různých, vzájemně se ovlivňujících procesů, které jsou ve hře, a k pochopení toho, jak s nimi nejlépe bojovat, aby se obnovilo zdraví, je proto zapotřebí multidisciplinární přístup zahrnující epidemiologii, imunologii, fyziologii a klinický výzkum. Některé z těchto společných projektů v současné době probíhají, ale v budoucnu jich bude zapotřebí více, aby bylo možné podpořit pacienty trpící dlouhodobým covidem.

Práce byla podpořena MO ČR – DZRO Univerzity Obrany, Vojenská lékařská fakulta, Hradec Králové – Zdravotnická problematika ZHN II (DZRO-FVZ22-ZHN II) a OYUOB20240006 RESILIENCE – Posílení fyzické a psychické odolnosti vojáků pro nasazení do bojových operací.

Literatura:

1. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long covid after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2022;28:1461–7.
2. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the covid symptom study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. Lancet Infect Dis. 2022;22:43–55.
3. Ledford H. Do vaccines protect against long COVID? What the data say. Nature. 2021;599:546–548.
4. Mumtaz A, Sheikh AAE, Khan AM, et al. Covid-19 vaccine and long covid: a scoping review. Life. 2022;12:1066.
5. Bernal L, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ. 2021;373:1088.
6. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. BMJ. 2022;377:e069676.
7. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, et al. Risk of long covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a covid-19 vaccine: community-based matched cohort study. Open Forum Infect Dis. 2022 Sep 12;9(9):ofac464.
8. Tran V-T, Perrodeau E, Saldanha J, et al. Efficacy of covid-19 vaccination on the symptoms of patients with long covid: a target trial emulation using data from the compare e-Cohort in France. SSRN Journal. 2021;10.2139/ssrn.3932953.
9. Sandler CX, Wyller VBB, Moss-Morris R, et al. Long covid and post-infective fatigue syndrome: a review. Open Forum Infect Dis. 2021;8:ofab440.
10. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, et al. Impact of covid-19 vaccination on the risk of developing long-covid and on existing long-covid symptoms: a systematic review. EClinicalMedicine. 2022;53:101624.
11. Simon MA, Luginbuhl RD, Parker R. Reduced incidence of long-covid symptoms related to administration of covid-19 vaccines both before COVID-19 diagnosis and up to 12 weeks after. medRxiv 2021. 10.1101/2021.11.17.21263608.
12. Scherlinger M, Pijnenburg L, Chatelus E, et al. Effect of SARS-CoV-2 vaccination on symptoms from post-acute sequelae of COVID-19: results from the nationwide VAXILONG study. Vaccines. 2022;10.
13. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. BMJ. 2021 Jul 26:374:n1648.
14. van Kessel SAM, Hartman TCO, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. Fam Pract. 2022 Jan 19;39(1):159–167.
15. Sharif KJ. Alzahrani SN, Ahmed SK. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2021;12:714170.
16. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM. Long Covid major findings, mechanisms, and recommendations. Nat rev Microbiol 2023;21:133–146.
17. Chudzik M, Babicki M, Kapusta J, et al. Long-COVID Clinical Features and Risk Factors: A Retrospective Analysis of Patients from the STOP-COVID Registry of the PoLoCOV Study. Viruses. 2022 Aug 11;14(8):1755.
18. Richard SA, Byrne C, Rusiecki J. Does Long COVID Resolve by One Year in U.S. Military Health System Beneficiaries? Open Forum Infect Dis. 2023 Dec;10(Suppl 2): ofad500.507.

Korespondující autorka:

prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Vojenská lékařská fakulta
Univerzita obrany
Třebešská 1575
Hradec Králové, 500 01
Tel.: 973 253 128
E-mail: vanda.bostikova@unob.cz

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP a České neonatologické společnosti ČLS JEP k očkování předčasně narozených novorozenců

25. února 2024

Vakcinologie 2024;18(2):98–99

Úvod

Předčasně narozené děti (narozené před dokončeným 37. gestačním týdnem) mají zvýšené riziko získání očkováním preventabilních infekcí a rozvoje jejich komplikací. K hlavním rizikovým faktorům patří absence transplacentárně přenesených mateřských protilátek, nezralý imunitní systém a přítomnost i léčba kardiorespiračních a event. neurologických komorbidit souvisejících s nezralostí. Toto zvýšené riziko není omezené pouze na novorozenecký a kojenecký věk, ale může přetrvávat i po prvním roce života dítěte.

Imunitní odpověď na očkovací látky je závislá především na chronologickém věku dítěte. Pro některé antigeny může být imunologická odpověď u předčasně narozených dětí v porovnání s dětmi donošenými nižší, nicméně je i u nich dostatečná a poskytuje jim adekvátní ochranu. Nižší hladina a kratší perzistence transplacentárně přenesených protilátek v oběhu snižuje jejich možnou interferenci s vakcínami.

Běžné nežádoucí reakce na vakcinaci předčasně narozených dětí jsou porovnatelné, nebo dokonce méně časté než u dětí narozených v termínu. Podle některých studií mohou očkovací látky u hospitalizovaných novorozenců velmi nízké a extrémně nízké porodní hmotnosti přechodně způsobovat rekurenci nebo zvýšení četnosti apnoických pauz souvisejících s nezralostí. Tyto epizody však nemají vliv na celkový vývoj dítěte a z hlediska maximální bezpečnosti se zdá být výhodou, pokud jsou zejména velmi rizikové děti očkovány ještě v průběhu hospitalizace s odpovídajícím monitoringem.

Doporučení

Z dosavadních poznatků vyplývá, že nedonošené děti by měly být v převážné většině případů očkovány dle jejich chronologického věku. Pokud je dítě ještě v 9. týdnu věku hospitalizováno, je vhodné u něj zahájit vakcinaci nebo tak učinit co nejdříve po jeho propuštění. Zejména u nejrizikovějších novorozenců (nejnižší gestační věk) se jeví výhodné zahájit očkování prvními dávkami ještě v průběhu hospitalizace a po dobu 48 hodin děti monitorovat (pulsní oxymetrie). V případě výskytu nežádoucích účinků lze zvážit i možnost podání další dávky vakcinace za hospitalizace.

K očkování by měly být použité stejné vakcíny jako u dětí donošených:

- kombinovaná očkovací látka proti tetanu, difterii, pertusi, virové hepatitidě B, poliomyelitidě a infekcím vyvolaným *H. influenzae* typ b (tzv. hexavakcína),
- konjugovaná pneumokoková vakcína,
- meningokokové vakcíny,
- rotavirová vakcína,
- od 6 měsíců věku vakcína proti chřipce a proti covidu-19.

Současně by měla být předčasně narozeným dětem poskytnuta pasivní imunizace proti infekcím vyvolaným respiračně syncytiálním virem podle aktuálně platného doporučení.

Doporučení k jednotlivým očkovacím látkám

Hexavakcína

Imunitní odpověď na hexavakcínu je u předčasně narozených dětí dostatečná a je jimi dobře tolerována.

Očkování by mělo probíhat ve schématu 3 + 1, a to od 8 týdnů chronologického věku (nejdříve ve věku 56 dní), s intervaly 4–8 týdnů mezi první a druhou, resp. druhou a třetí dávkou. Posilující dávka se aplikuje ve 12 měsících věku, a to minimálně 6 měsíců po podání třetí dávky. Retrospektivně je možné uznat i dávku v intervalu nejméně 4 měsíce. Posilující dávka podaná v intervalu kratším než 4 měsíce od třetí dávky není platná a je nutné ji opakovat nejdříve 6 měsíců od jejího podání.

Očkování proti virové hepatitidě B u předčasně narozených dětí HBsAg pozitivních matek a matek s HBsAg neznámým stavem se provádí podle platných doporučení první dávkou do 12 hodin po narození, následující dávka by měla být podána v 6 týdnech věku (nejdříve ve věku 42 dní) v rámci zahájeného očkování hexavakcínou.

Další doporučená očkování

U předčasně narozených novorozenců je stejně jako u dětí donošených doporučeno i očkování proti dalším nemocem, a to vždy v souladu s aktuálním doporučením ČVS. Vzhledem k tomu, že jednotlivá doporučení se průběžně mění, nejsou podrobná schémata součástí tohoto doporučeného postupu. Aktuálně platná doporučení jsou uvedena na stránkách ČVS a odkazech uvedených níže.

Konjugovaná pneumokoková vakcína

Předčasně narozené děti mají z důvodů neurologických, respiračních, kardiálních nebo imunologických komorbidit významně zvýšené riziko komplikací pneumokokových infekcí. Odpověď na očkování konjugovanými pneumokokovými vakcínami je u předčasně narozených dětí dostatečná a je možné je zahájit od 8 týdnů chronologického věku (nejdříve ve věku 56 dní).

Meningokokové vakcíny

Vrchol incidence invazivních meningokokových onemocnění vyvolaných *N. meningitidis* séroskupiny B je v ČR kolem věku 5 měsíců. ČVS doporučuje zahájení očkování v co nejčasnějším

věku, od 8 týdnů chronologického věku (nejdříve ve věku 56 dní), a to i u předčasně narozených dětí.

Rotavirové vakcíny
Předčasně narozené děti by měly být očkované rotavirovými vakcínami podle platného doporučení ČVS. Pokud je dítě v 6 týdnech ještě hospitalizováno, je možné je očkovat při propuštění ze zdravotnického zařízení nebo se očkuje bezprostředně po propuštění.

Vakcíny proti chřipce a covidu-19
Předčasně narozené děti mají z důvodů četných komorbidit zvýšené riziko respiračních infekčních onemocnění a měly by být od věku 6 měsíců očkované proti chřipce a proti covidu-19 podle aktuálně platných doporučení ČVS.

BCG vakcinace
Novorozenci s indikací BCG vakcinace mohou být očkováni nejdříve po dosažení 31. gestačního týdne. BCG vakcinace by neměla být důvodem k odkládání aplikace výše uvedených očkovacích látek.

Závěr

Česká vakcinologická společnost (ČVS) a Česká neonatologická společnost (ČNeoS) ČLS JEP podporují zahájení očkování nedonošených novorozenců ještě před propuštěním ze zdravotnického zařízení, pokud je splněn minimální věk pro podání vakcíny, dítě nevyžaduje intenzivní péči a je klinicky stabilizované. Pokud dítě není očkované během hospitalizace, propouštěcí zpráva by měla obsahovat jasné doporučení k řádné a včasné vakcinaci po jeho propuštění.

Key message:
- ČNeoS a ČVS doporučují zahájit očkování nedonošených novorozenců dle chronologického věku.
- Zahájení očkování ještě za hospitalizace je pro velmi rizikové děti výhodou.
- Jasné doporučení k očkování předčasně narozených novorozenců by mělo být součástí propouštěcí zprávy.

Schváleno výborem České vakcinologické společnosti ČLS JEP dne 25. února 2024
Schváleno výborem České neonatologické společnosti ČLS JEP dne 22. února 2024

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování dětí a adolescentů ve věku 0–17 let proti pneumokokovým onemocněním

10. dubna 2024

Vakcinologie 2024;18(2):100–103

Úvod

Streptococcus pneumoniae běžně označovaný jako pneumokok patří k nejčastějším bakteriálním původcům onemocnění u dětí. Pneumokokové infekce mají velmi různorodé manifestace a klinické jednotky od slizničních onemocnění (akutní otitis media, akutní rhinosinusitis) přes závažnější pneumonie až po invazivní pneumokoková onemocnění, k nimž patří především akutní purulentní meningitida a sepse. Pneumokokové infekce jsou v České republice stále významnou příčinou morbidity i mortality u dětí. Riziko pneumokokových infekcí a jejich komplikací je závislé na věku a přítomnosti chronických onemocnění.

Popis onemocnění

Pneumokokové infekce dělíme na tzv. invazivní, při nichž se pneumokok vyskytuje na normálně sterilních anatomických místech, například bakteriémie, bakteriemická pneumonie, purulentní meningitida a další méně časté nosologické jednotky a infekce slizniční, k nimž patří akutní otitis media a akutní bakteriální rhinosinusitida. *S. pneumoniae* patří k nejčastějším bakteriálním příčinám invazivních i slizničních infekcí. Klinické manifestace onemocnění jsou závislé na anatomické lokalizaci infekce. Pneumokoková meningitida má z pneumokokových infekcí nejvyšší smrtnost.

Etiologie a epidemiologie

Streptococcus pneumoniae je grampozitivní diplokok s polysacharidovým pouzdrem. Na základě antigenní charakteristiky polysacharidového pouzdra je definováno >100 sérotypů pneumokoků; jednotlivé příbuzné sérotypy se zařazují do séroskupin.

Incidence invazivních pneumokokových onemocnění je u dětí nejvyšší v kojeneckém věku a s věkem postupně klesá. V letech 2019 až 2022 se incidence invazivních pneumokokových onemocnění v České republice v kojeneckém věku i přes hrazené očkování v rámci národního imunizačního programu pohybovala v rozmezí 0,9 (v pandemickém roce 2021) až 9,7 (v roce 2019) na 100 tisíc dětí a stále dochází i k ojedinělým dětským úmrtím. Riziko invazivních pneumokokových onemocnění je kromě věku závislé na přítomnosti rizikových faktorů ve formě chronických onemocnění (vyjmenovaných níže).

Riziko pneumokokových infekcí je vyšší v zimních měsících, kdy jsou sliznice vnímavější z důvodu virových respiračních infekcí.

Očkovací látky

Pneumokokové vakcíny jsou sérotypově specifické a dělíme je na vakcíny polysacharidové (PPSV), kde aktivní látkou jsou polysacharidy bakteriálního pouzdra, a na vakcíny konjugované (PCV), ve kterých jsou tyto polysacharidy navázány na proteinový nosič. Polysacharidové a konjugované vakcíny mají odlišné imunologické vlastnosti. Výhodou konjugovaných vakcín je účinnost u malých dětí mladších než 2 roky, účinnost v prevenci slizničních infekcí a nosičství, vyšší účinnost u osob s imunokompromitujícími stavy a delší perzistence imunity. Výhodou polysacharidové vakcíny je větší sérotypové pokrytí.

V EU jsou pro dětský věk registrované a v ČR dostupné 4 konjugované očkovací látky označované zkratkou PCV s číslem korespondujícím s počtem pokrytých sérotypů a 1 polysacharidová vakcína.

Účinnost a imunogenicita očkování

Účinnost konjugovaných pneumokokových vakcín v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění byla poprvé prokázána ve velkých klinických studiích před registrací 7valentní vakcíny. Po jejím zavedení do rutinního očkování USA v roce 2000 a později i v dalších zemích byl pozorován pokles invazivních pneumokokových onemocnění a v menší míře i pneumonií a otitid. Nepřímým efektem očkování dětí byl též pokles incidence onemocnění u dospělých, především u seniorů. Vícevalentní vakcíny byly později registrovány na základě studií imunogenicity.

Bezpečnost očkování

Konjugované pneumokokové vakcíny nemají žádné specifické nežádoucí

Tab. 1 Očkovací látky a pokryté sérotypy

Očkovací látky			Pokryté sérotypy																						
Zkratka	Název	Výrobce	1	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20
PCV10	Synflorix	GSK	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
PCV13	Prevenar 13	Pfizer	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■											
PCV15	Vaxneuvance	MSD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■										
PCV20	Prevenar 20	Pfizer	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■		■	■	■	■	■				
PPSV23	Pneumovax 23	MSD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

účinky. Reaktogenita lokální i celková je srovnatelná s jinými očkovacími látkami kojeneckého věku. Podobně jako u jiných vakcín může po podání velmi vzácně dojít k anafylaktické reakci, zejména u starších dětí. Postvakcinační synkopa je pravděpodobnější v adolescentním věku a není způsobena účinnou látkou, ale procedurou vakcinace.

Indikační, rizikové skupiny

Doporučení pro očkování dětí je závislé na věku, přítomnosti rizikových faktorů a vakcinační anamnéze. Pro všechny děti mladší než 5 let je indikováno očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou. Pro děti ve věku 5 a více let je vakcinace indikována pouze v případech, že se u nich vyskytují vybraná chronická onemocnění, která zvyšují riziko pneumokokových onemocnění.

K rizikovým faktorům, a tedy indikacím k očkování u dětí ve věku 5 a více let, patří následující onemocnění:

- Chronická onemocnění srdce: K vakcinaci jsou indikovány děti s klinicky významnými onemocněními srdce, mezi něž patří především cyanotické vrozené srdeční vady, vrozené vady s kardiální insuficiencí nebo získaná onemocnění s kardiální insuficiencí. Indikaci k očkování mají také děti před a po kardiochirurgické operaci. Klinicky málo významné vrozené srdeční vady, například klinicky nevýznamný defekt komorového septa, nejsou indikací k vakcinaci.
- Chronická onemocnění plic a dýchacích cest: K vakcinaci jsou indikovány děti, které mají významné chronické onemocnění plic nebo dýchacích cest. Indikaci k očkování mají děti s perzistentním astmatem (všechny děti na chronické protiastmatické terapii), s cystickou fibrózou a dalšími respiračními onemocněními.
- Diabetes mellitus.
- Chronická renální insuficience a nefrotický syndrom (chronická renální insuficience stupně 4 a 5 a nefrotický syndrom patří mezi imunokompromitující stavy a představují obzvlášť vysoké riziko).
- Chronická jaterní onemocnění, včetně jaterní cirhózy a biliární atrézie.
- Chronická neurologická onemocnění zhoršující clearance orální sekrece.
- Invazivní meningokokové nebo pneumokokové onemocnění v anamnéze.
- Kochleární implantát.
- Únik mozkomíšního moku z důvodu traumatu nebo ventrikuloperitoneálního zkratu.
- Imunokompromitující stavy, k nimž patří například:
  - anatomická asplenie kongenitální nebo získaná (trauma, splenektomie),
  - funkční asplenie, především hemoglobinopatie,
  - kongenitální imunodeficity,
  - získané imunodeficity,
  - imunosupresivní terapie a radioterapie,
  - onkologická a hematoonkologická onemocnění,
  - transplantace solidních orgánů,
  - chronické renální selhání stupně 4 nebo 5,
  - nefrotický syndrom,
  - transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Očkovací schémata a způsob očkování

Vzhledem k pokrytí sérotypů, epidemiologické situaci a imunologickým vlastnostem očkovacích látek se doporučuje pro děti používání pouze konjugovaných vakcín PCV13, PCV15 a PCV20. Vakcíny PCV15 a PCV20 jsou preferovány před PCV13. Očkování dětí s aplikací PCV10 vakcíny v minulosti je považováno za platné, přeočkování není pro zdravé děti nutné.

Pro děti s rizikovými faktory se přednostně doporučuje PCV20. Předchozí použití schématu s využitím vakcín PCV10, PCV13 nebo PCV15 je třeba u dětí v riziku doplnit podáním alespoň jedné dávky PCV20.

Děti jsou z pohledu rizika rozděleny do několika skupin, pro které jsou specifická očkovací schémata:

1. zdravé děti (bez rizikových faktorů),
2. předčasně narozené děti,
3. děti se zvýšeným rizikem,
4. děti po transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Očkování zdravých dětí (dětí bez rizikových faktorů)

K rutinní vakcinaci donošených dětí se doporučuje schéma 2 + 1 pro PCV15 a PCV13 a schéma 3 + 1 pro PCV20.

Schéma 2 + 1 označuje očkování 2 dávkami ve 2 a 4 měsících s aplikací posilující dávky v 11 až 13 měsících věku. Minimální věk pro podání první dávky je 8 týdnů a minimální a zároveň doporučený interval mezi první a druhou dávkou je 8 týdnů. Retrospektivně se považuje za platnou i dávka podána nejdříve v 6 týdnech a dávka podaná po intervalu alespoň 4 týdny. Posilující dávku je možné podat nejdříve v 11 měsících. Minimální interval mezi druhou a posilující (poslední) dávkou je 8 týdnů.

Schéma 3 + 1 označuje očkování 3 dávkami s podáním první dávky ve 2 měsících v intervalu 4 až 8 týdnů mezi dávkami s aplikací posilující dávky ve 12 až 15 měsících, nejdříve v 11 měsících. Minimální věk pro podání první dávky je 8 týdnů a minimální intervaly mezi dávkami primovakcinace jsou 4 týdny. Retrospektivně se považuje za platnou i dávka podána nejdříve v 6 týdnech. Minimální interval mezi třetí a posilující (poslední) dávkou je 8 týdnů.

Záchytné schéma

Záchytné schéma se použije, pokud očkování není zahájeno včas podle standardního schématu. Záchytné schéma neposkytuje včasnou ochranu a nedoporučuje se jím cíleně nahrazovat standardní schéma. Záchytné schéma je dáno věkem a počtem dříve podaných dávek. I při překročení doporučeného intervalu se všechny dříve podané dávky považují za platné.

Při zahájení očkování v prvních 7 měsících života (v měsících 3–6) se postupuje stejně jako při standardním schématu. Při zahájení očkování ve věku 7–11 měsíců se u PCV13, PCV15 i PCV20 aplikují 2 dávky v intervalu 4–8 týdnů a třetí (posilující) dávka ve věku 12–15 měsíců, nejdříve 8 týdnů po předchozí dávce.

Při zahájení očkování ve věku 12–23 měsíců se podají 2 dávky v intervalu 8 týdnů.

Při zahájení očkování ve věku 2–4 roky se aplikuje 1 dávka.

U zdravého dítěte ve věku 5 a více let se očkování nezahajuje, a pokud je dítě nekompletně očkované, tak se schéma ani nedokončuje.

Očkování předčasně narozených dětí

Za předčasně narozené děti se považují děti narozené dříve než v gestačním věku 37 týdnů.

Předčasně narozené děti mají zvýšené riziko pneumokokových infekcí a je potřeba je očkovat včas. Odkládat zahájení vakcinace je u předčasně narozených dětí velmi nežádoucí, protože oddaluje potřebnou ochranu a zbytečně pro dítě zvyšuje riziko závažného onemocnění.

Předčasně narozené kojence, kteří jsou ve věku 8 týdnů stále hospitalizováni, se doporučuje očkovat, pokud je to možné, ještě před propuštěním z novorozeneckého oddělení nebo bezprostředně po propuštění v souladu s Doporučením České vakcinologické společnosti ČLS JEP a České neonatologické společnosti (ČNeoS) ČLS JEP k očkování předčasně narozených novorozenců.

Pokud nedonošené dítě není očkované během hospitalizace, propouštěcí zpráva by měla obsahovat doporučení k včasné vakcinaci po jeho propuštění.

Pro předčasně narozené děti se doporučuje PCV15 nebo PCV20 ve schématu 3 + 1. Pro předčasně narozené děti, u nichž již bylo očkování zahájeno jinou očkovací látkou, se doporučuje dokončení schématu vakcínami PCV15 nebo PCV20. Kompletní očkování předčasně narozených dětí PCV10 nebo PCV13 je retrospektivně považováno za platné.

Záchytné schéma u předčasně narozených dětí je stejné jako u dětí narozených v termínu.

Očkování dětí (do 17 let věku) s rizikovými faktory (uvedenými výše)

Pokud se předpokládá vznik rizikového faktoru v budoucnosti, očkování se provádí ještě před vznikem této rizikové situace, tedy například před splenektomií, imunosupresivní terapií, zavedením kochleárního implantátu apod.

Časování očkování u dětí s imunokompromitujícími stavy závisí na stupni a předpokládaném trvání imunokompromitu. Účinnost vakcinace může být u těchto dětí nižší, ale jejich ochrana je velmi důležitá. Odklad očkování maximálně o 6 měsíců při předpokladu zlepšení imunokompetence v tomto časovém horizontu je přijatelný. Vakcinace by se u dětí s imunokompromitujícími stavy neměla odkládat, pokud nelze v tomto časovém horizontu předpokládat zlepšení imunokompetence. Neživé vakcíny nemají u pacientů s imunokompromitujícími stavy zvýšené riziko nežádoucích účinků a potřeba jejich včasné ochrany převyšuje riziko nižší účinnosti.

Pro děti s rizikovými faktory se doporučuje v závislosti na věku schéma 3 + 1, respektive záchytné schéma s použitím očkovací látky PCV20. Pokud mají děti s rizikovými faktory očkování zahájené jinou očkovací látkou, schéma se vždy dokončuje vakcínou PCV20. Přechod na PCV20 je možný kdykoli během očkovacího schématu. Pokud mají děti s rizikovými faktory ukončené očkování, ale nedostaly ani jednu dávku PCV20, dostanou jednu dodatečnou dávku PCV20, a to nejdříve 8 týdnů po poslední dávce jiné konjugované pneumokokové vakcíny a nejméně 1 rok po dávce PPSV23. Očkovací schéma pro děti mladší než 5 let s nejvyšším rizikem, tedy s kochleárním implantátem, únikem mozkomíšního moku nebo s imunokompromitujícími stavy musí obsahovat nejméně 2 dávky PCV20; tedy pokud nedostaly ani jednu dávku, potřebují 2 dávky PCV20 v intervalu 8 týdnů, přičemž 1. dávka se podá nejdříve 8 týdnů po předchozí dávce konjugované vakcíny. Děti ve věku 5 a více let, dostanou 1 dávku PCV20 bez ohledu na počet jiných pneumokokových vakcín, které dostaly v minulosti.

Očkování dětí po transplantaci hematopoetických kmenových buněk

Děti po transplantaci hematopoetických kmenových buněk se očkují pneumokokovými vakcínami bez ohledu na očkování před transplantací. Vakcinace se zahajuje 3–6 měsíců po transplantaci a neměla by být zahájena později než 6 měsíců po transplantaci, ani v případě přetrvávající imunosupresivní terapie. Podají se 3 dávky PCV20 v intervalu 4 týdny mezi dávkami a 4. dávka 12 měsíců po transplantaci, nejdříve 6 měsíců po 3. dávce. Děti, u kterých již bylo očkování zahájeno, schéma dokončí očkovací látkou PCV20. Děti po transplantaci hematopoetických buněk, které již po transplantaci byly očkovány 4 dávkami pneumokokové vakcíny, z nichž alespoň 1 byla PCV20 nebo PPSV23, nemají indikaci další dávky.

Zaměnitelnost vakcín, přechod v rámci schématu

Schéma zahájené kteroukoli konjugovanou pneumokokovou vakcínou je možné dokončit jinou konjugovanou vakcínou. Je tak možný přechod z PCV10 na PCV13 nebo na PCV15, eventuálně z PCV13 na PCV15 kdykoli v průběhu schématu za dodržení podmínky aplikace celkem 3 dávek (schéma 2 + 1).

Při přechodu na PCV20 se postupuje takto:

Pokud dojde po první nebo po druhé dávce standardního schématu k přechodu na PCV20, je potřeba dodržet schéma 3 + 1. Po první dávce jiné vakcíny se podají 2 dávky v intervalu 4–8 týdnů a posilující dávka ve věku 12–15 měsíců. Po druhé dávce jiné vakcíny buď 1 dávka 4–8 týdnů po druhé dávce jiné vakcíny a posilující dávka ve věku 12–15 měsíců nebo jen posilující dávka ve věku 11–13 měsíců.

Aplikační cesty a místa

Konjugované očkovací látky jsou určeny k intramuskulární aplikaci, u kojenců do anterolaterální oblasti stehna, u batolat do anterolaterální oblasti stehna nebo do deltového svalu a u starších dětí do deltového svalu. V případě kontraindikace intramuskulární aplikace při významné krvácivé poruše je možné konjugovanou vakcínu podat subkutánně.

Konkomitantní vakcinace

Pneumokokové vakcíny je možné aplikovat s jakoukoli jinou jednou nebo více očkovacími látkami. Při podání do stejného aplikačního místa by měla být vzdálenost jednotlivých vpichů nejméně 2,5 cm.

Intervaly mezi jednotlivými dávkami
Dodržování doporučených intervalů mezi dávkami zajišťuje dítěti optimální ochranu. Při nedodržení minimálního intervalu existuje riziko snížené imunogenity, a tím i účinnosti. Pokud je minimální interval zkrácen o 4 nebo méně dní, dávka je považována za platnou a neopakuje se. Při zkrácení minimálního intervalu o více než 4 dny není dávka považována za platnou a je nutné ji opakovat opět s dodržením minimálního intervalu od chybně podané dávky.

Minimální intervaly mezi jednotlivými dávkami konjugovaných pneumokokových vakcín jsou obecně 8 týdnů. Pouze mezi dávkami primovakcinace ve schématu 3 + 1 a u záchytného schématu ve věku 7–11 měsíců je minimální interval 4 týdny. Retrospektivně se považuje za platný i interval 4 týdny mezi prvními dvěma dávkami primovakcinace i u schématu 2 + 1; tedy dávku chybně podanou v intervalu 4–7 týdnů není nutné opakovat.

Při překročení doporučených intervalů je dítě ohroženo pozdním dosažením potřebné ochrany a dávka se doplní při nejbližší možné příležitosti. Při překročení doporučeného intervalu se všechny dávky považují za platné.

Věk doporučený k očkování
Očkovací schéma je doporučeno tak, aby poskytovalo včasnou a dostatečnou ochranu. Při podání vakcíny dříve než v doporučeném věku nemusí být očkovací látka dostatečně imunogenní a není považována za platnou. Je potřeba ji opakovat nejdříve v doporučeném věku a nejdříve v minimálním intervalu od chybně podané dávky.

Žádnou pneumokokovou vakcínu není možné podat dříve než v 6 týdnech věku.

Posilující dávka schématu 2 + 1 i 3 + 1 se aplikuje nejdříve v 11 měsících.

Odpovědnost za očkování
Očkování je sdílenou odpovědností registrujícího praktického lékaře pro děti a dorost a specializovaných pracovišť o dítě pečujících. Pracoviště, která očkování neposkytují, by měla očkování písemně doporučit registrujícímu lékaři. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP podporuje očkování v nemocnicích během hospitalizace například při diagnostickém pobytu, před propuštěním z hospitalizace pro akutní onemocnění nebo po operacích a před propuštěním předčasně narozených dětí.

Kontraindikace očkování

Pneumokokové vakcíny nemají žádné specifické kontraindikace. Podobně jako u jiných očkovacích látek je kontraindikací anamnéza anafylaktické reakce po předchozí dávce vakcíny nebo po látce v očkovací látce obsažené. Středně těžce nebo těžce probíhající akutní onemocnění je důvodem k odkladu očkování do zlepšení stavu. Mírně probíhající akutní onemocnění není důvodem k odkládání vakcinace.

Imunokompromitující stavy nejsou kontraindikací očkování, ale mohou vést ke snížené imunogenitě a účinnosti vakcíny. Všechny imunokompromitované děti by měly být proti pneumokokovým infekcím očkované. Časování vakcinace je závislé na stupni a předpokládaném trvání imunokompromitujícího stavu, ale nemělo by být zbytečně odkládáno. Poskytnutí nekompletní ochrany je přínosnější než neposkytnutí ochrany žádné.

Žádné neurologické onemocnění není kontraindikací pneumokokových vakcín a děti se závažnými neurologickými onemocněními by měly být řádně a včas očkované.

Doporučení
Česká vakcinologická společnost doporučuje očkování všech dětí mladších než 5 let a dětí s rizikovými faktory ve věku 5–17 let podle schémat uvedených výše.

Schváleno výborem České vakcinologické společnosti ČLS JEP dne 10. dubna 2024.

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti ČLS JEP

www.vakcinace.eu/poradna

Vakcinologie 2024;18(2):104–106

1. **Za jako dlouho po překonání černého kašle (PCR pozitivita + klinika) je možno přeočkovat proti černému kašli dospělého vakcínou Adacel Polio, t. č. na trhu dostupným očkováním?**
2. **Za jak dlouho je možné přeočkovat proti tetanu po přeočkování Adacel Polio?**
3. **Před měsícem proběhlo očkování proti tetanu, za jak dlouho je možno přeočkovat proti černému kašli vakcínou Adacel Polio?**

Po prodělané pertusi se malé děti očkují po krátké rekonvalescenci v souladu s vyhláškou o očkování (očkovacím kalendářem), imunitní odpověď po prodělané pertusi netrvá dlouho a není dostatečná, navíc musí být dítě chráněno i proti dalším nemocem obsaženým v hexavakcíně nebo kombinované vakcíně Tdap (v 5 letech) nebo Tdap-IPV (v 10 letech). U dospělých se v ČR doporučuje v případě očkování proti pertusi vakcínou Tdap/Tdap-IPV prioritizace tak, aby primárně byla zajištěna ochrana nejvíce zranitelných skupin, tj. skupin osob ve významně vyšším riziku závažnějšího průběhu nebo přenosu na zranitelné osoby. Po očkování vakcínou Adacel Polio se přeočkovává proti tetanu za 10 let. Intervaly od očkování proti tetanu a následné možné ochraně proti pertusi podáním kombinované vakcíny jsou uvedené na stránkách www.vakcinace.eu v rubrice aktuality:

„Optimální odstup od předchozího očkování proti tetanu by měl být minimálně 4 roky, limitně nejméně 1 rok. Pokud je ale vyžadována dávka pertuse nebo difterie v kombinované vakcíně (viz současná epidemiologická situace v ČR), aplikace je možná již za 1–2 měsíce a později po předchozí aplikaci tetanu. Riziko lokální reakce existuje, ale není příliš časté."

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) doporučuje osobám ve věku ≥19 let bez ohledu na časový odstup od poslední vakcíny obsahující tetanus nebo difterický toxoid, které nikdy nebyly očkovány dávkou Tdap, podat 1 dávku Tdap. Pro zajištění trvalé ochrany proti tetanu a záškrtu, by měly být posilovací dávky Td nebo Tdap podávány každých 10 let po celý život.

Dobrý den, chtěla bych poradit, jak dále očkovat 4leté dítě, které má 2 dávky Hexacimy v kojeneckém věku po 2 měsících a maminka odmítla 3. dávku. Nyní je v péči otce, naočkovala jsem dnes 3. dávku, je tedy odstup 3 roky. Stačí další dávka v 5 letech nebo očkovat ve schématu 2 + 1, jako by nebyla očkovaná vůbec?

Podle doporučení pro tzv. záchytná schémata, kdy nejprve doplňujeme chybějící dávku, se dále rozhodujeme podle věku dítěte se splněním tzv. minimálního intervalu k podání další dávky. V tomto případě jste postupovala správně, tedy doplnila chybějící dávku hexavakcíny (je možné podat do 6 let věku dítěte, viz doporučení ČVS ČLS JEP dostupné na www.vakcinace.eu). Další přeočkování podáte u takto starého dítěte nejdříve za 6 měsíců, tedy v 5 letech, kdy dostane vakcínu Tdap (Boostrix). V případě, že by se jednalo o dítě nad 5 let a první podání hexavacíny bylo pod 1. rok věku života, tak po podání 2 dávek hexavakcíny je třeba podat opět 2 dávky DTP, tedy do 6 let hexavakcínu (od 7 let Tdap-IPV + HepB vakcínu) a nejdříve za 6 měsíců Tdap.

Dosud neočkovaný skoro 11letý chlapec, matka dosud odmítala všechna očkování. Teď ale chce očkovat hlavně z důvodu šířícího se onemocnění pertuse. Prosím o radu, jak postupovat u tohoto chlapce v očkování?

Očkování v tomto věku je možné zahájit aplikací vakcíny Adacel Polio s tím, že dostane celkem 3 dávky ve schématu 0-1-6 měsíců. Dále musí být podané 3 dávky vakcíny proti hepatitidě B (Engerix) ve stejném schématu a 2 dávky MMR vakcíny v minimálním intervalu po 4 týdnech.

Rád bych se dotázal na Vámi doporučený postup, jak očkovat chlapce ve věku 11 let, který má v anamnéze v kojeneckém věku pouze aplikaci dvou dávek Infanrixu hexa v rozmezí 35 dní. Dále nebyl očkován. Po vakcinaci v kojeneckém věku měl dle matky změny chování, stereotypie, záškuby hlavičky. Rodiče se dále očkování obávali. Dítě jsem nyní převzal do péče. T. č. je chlapec zdráv, nemá žádné obtíže, rodiče by zřejmě po edukaci přistoupili k očkování. Mám představu, že bych aplikoval 2 dávky Adacel Polio v rozmezí nejméně 6 měsíců. Byl by tento minimalistický postup dle Vás dostatečný? Dále bych chlapci aplikoval Engerix v režimu 2 + 1, postupně i M-M-RVAXPRO 2× s odstupem nejméně 6 měsíců?

Počet dávek Tdap-IPV (Adacel-polio) i interval mezi nimi je správně tak, jak jej navrhujete; tedy 2 dávky v intervalu 6 měsíců. Jedna z nich může být nahrazena vakcínou Tdap (Boostrix nebo Adacel, bez složky proti poliu). Stačí doplnit 1 dávku HepB vakcíny (2 již dostal v minulosti v rámci očkování hexavakcínou). Minimální interval, v této situaci tedy i interval doporučený, mezi 2 dávkami MMR vakcíny je 28 dní (ne 6 měsíců).

Prosím o radu, mám-li přeočkovat v mimořádném čase – předčasně Boostrix u dítěte nyní 4letého, z důvodu doporučení alergologa imunologa pro nízkou hladinu protilátek proti TAT (0,28), bohužel nemám výsledek z laboratoře. Dítě nemá defekt imunity, jen častěji drobné infekty a ekzém. Hraniční dysre-

gulace buněčné imunity CD4/CD8. Běžná doporučení stran ekzému, matka se přihlásila na alergologii sama.
Děti očkujeme vždy podle vyhlášky o očkování, schéma není nutné upravit na základě vyšetření u alergologa. V tomto případě tedy v 5 letech bude očkované jako ostatní děti.

Chtěla jsem se Vás zeptat ohledně jednoho pacienta. Jedná se o mladého chlapce narozeného v roce 2006, přecházel k nám od dětského lékaře. V 8/2023 byl očkován 1. dávkou vakcíny Trumenba a v 10/2023 Nimenrixem (to jsme ovšem nevěděli – matka, ani dětská lékařka nám nedali tuto informaci, ani neměl očkovací průkaz). Nedávno k nám přišla maminka, že chtějí chlapce očkovat proti meningokoku, takže v 4/2024 jsme aplikovali Bexsero. A tento týden nám volala a najednou nám řekla, že byl loni již očkovaný. Chtěla jsem se Vás zeptat, jestli můžeme brát toto očkování Bexserem v dubnu jako 2. dávku v rámci očkování proti meningokoku typu B (když byl před tím v 8/2023 očkován Trumenbou)?
Kdyby měl dříve v dětství (před více než 5 lety) obě dávky Bexsera, tak by v adolescentním věku stačila 1 dávka. Trumenba musí být vždy 2 dávky, vakcíny nelze zaměnit. Tedy jestli měl pouze 1 Bexsero a 1 Trumenbu, musí se jedna nebo druhá vakcína dokončit do celého schématu podáním 2. stejné dávky.

Chtěla bych Vás poprosit o doporučení stran očkování. Jedná se o dětského pacienta, t. č. 14 měsíců, očkován 2 dávkami Vaxneuvance do 1 roku. Je nyní dostačující aplikace 1 dávky Prevanar20? V SPC jsem nenašla údaje ohledně koadministrace Nimenrixu, je lepší aplikovat nejdříve Nimenrix, nebo Prevenar20 (s 14denním odstupem)?
Očkování lze dokončit aplikací 3. dávky PCV15 (Vaxneuvance) nebo PCV20 (Prevenar 20), v tomto věku již doporučení pro dokončení ve schématu 2 + 1, tedy jednou dávkou. Koadministrace pneumokokových vakcín s vakcínou Nimenrix je možná, stejně tak v jakémkoliv intervalu je možné obě vakcíny podat samostatně. Neživé vakcíny mohou být podávány současně a pokud nejsou podávány současně, nejsou mezi podáním minimální časové intervaly. Interval mezi 2 různými dávkami bývá v řádu dnů zpravidla proto, aby byla jistota odeznění případné reakce po vakcinaci. Neexistují žádné důkazy o tom, že by neživé vakcíny interferovaly s imunitní odpovědí na jiné neživé vakcíny nebo na živé vakcíny. Jakákoli neživá vakcína může být podána buď současně, nebo kdykoli před nebo po jiné neživé nebo živé vakcíně.

Jsem praktickým lékařem pro dospělé a registruji pacienty od 14 let věku. V evidenci mám též Ukrajince včetně nezletilých. Asi 14 z nich nemělo realizováno plánované přeočkování vakcínou DTP na Ukrajině v 16 letech. Jak mám postupovat? Přeočkovat vakcínou Adacel či Adacel Polio? Musí si očkování platit a následně uplatnit příspěvek u zdravotní pojišťovny? Vakcíny pro pediatry si mohu objednat jen na fakturu.
Do 18 let (u dětí) je možné podle vyhlášky o očkování doplnit všechna chybějící očkování za úhradu z veřejného zdravotního pojištění u pojištěných osob, případně za úhradu státem u cizinců pobývajících na našem území déle než 90 dnů pro splnění povinnosti uvedené v zákoně č. 258/2000 Sb. V případě dospělých bude uhrazeno jen očkování proti tetanu, další očkování tedy i vakcínu Tdap si musí uhradit. Vše je uvedeno v Doporučení k očkování osob, které budou pobývat na území ČR v důsledku současné krize na Ukrajině, které je dostupné na www.vakcinace.eu.

Dobrý den, dnes jsem registrovala novou holčičku z Ukrajiny – věk 2 roky + 10 měs. V ČR jsou již téměř 2 roky a dosud nebyli u lékaře. Dle matky dítě nemá žádná očkování – prosím, jak postupovat.
Podejte první dávku hexavakcíny a MMR co nejdříve. Jestli nebyla na UA dosud očkována, měla by dostat hexavakcínu ve schématu 2 + 1 dávka, 2. dávku MMR dostane v 5 letech.

Mám více dotazů na nedokončená/odkládaná očkování. V prvním případě jde o dítě, kde byl na žádost rodičů podán Pediacel, očkování bylo odkládáno a 3. dávka byla podána až 35 měsíců po druhé dávce v 8/2017 (tedy téměř po 3 letech). Dále bylo dítě přeočkováno Boostrixem v 8/2022 (tedy 5 let po dokončení základního schématu). Je toto očkování dostatečné (velká pauza mezi 2. a 3. dávkou)? A přeočkování Adacel Polio by mělo proběhnout dle kalendářního věku (dítěti je nyní 10 let), nebo za 5 let po Boostrixu? Je nějaký maximální přípustný interval mezi 2 dávkami proti MMR? Jedná se o stejné dítě, 1. dávka podána před téměř 6 lety. Nyní je dívce 10 let.
V prvním případě podejte Adacel Polio, musí být 1 dávka IPV po 4. narozeninách, nejdříve po 6 měsících od poslední dávky Tdap, tedy není problém, délka intervalu nevadí, vadí jen tím, že po celou dobu čekání na další dávku je dítě nedostatečně chráněné.
MMR jsou třeba vždy dvě dávky, nejdříve za 4 týdny, je-li to již po 6. narozeninách, chybějící 2. dávku zase kdykoliv později, po dobu, než je podána 2. dávka, není ochrana dostatečná.

Prosím o informaci, čím doočkovat pacienty rozočkované bezplatně očkovací látkou Synflorix od 1. 7. 2024? Bude-li rodič pacienta ochoten uhradit očkování a vakcínu, bude kompletně dokončeno očkování Synflorixem. V opačném případě bych postupoval dle níže uvedeného:
a) U jedné podané dávky Synflorixu podat ještě celkem 3 dávky Prevenaru 20. II. a III. Prevenar 20 v odstupu 4 týdnů a pak IV. Prevenar 20 mezi 12. a 15. měsícem věku s odstupem min. 6 měsíců od III.
b) U dvou podaných dávek Synflorixu podat ještě celkem 2 dávky Prevenaru 20. III. Prevenar 20 v odstupu 4 týdnů a pak IV. Prevenar 20 mezi 12. a 15. měsícem věku s odstupem min. 6 měsíců od III.

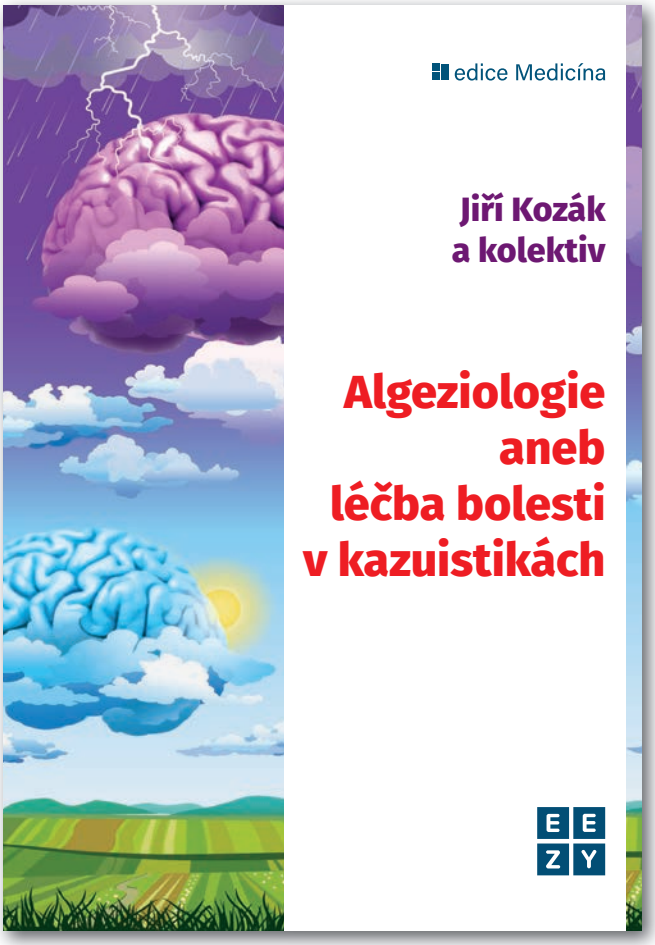
Po zahájeném očkování vakcínou PCV10 (Synflorix) je možné přejít na jakoukoliv z dostupných vícevalentních vakcín, přednostně Vaxneuvance ve schématu 2 + 1 nebo Prevenar 20 ve schématu 3 + 1 po 1. nebo po 2. dávce. Schéma 3 + 1 označuje očkování 3 dávkami s podáním 1. dávky ve 2 měsících v intervalu 4–8 týdnů mezi dávkami s aplikací posilující dávky ve 12 až 15 měsících, nejdříve v 11 měsících. Minimální věk pro podání 1. dávky je 8 týdnů a minimální intervaly mezi dávkami primovakcinace jsou 4 týdny. Retrospektivně se považuje za platnou i dávka podána nejdříve v 6 týdnech. Minimální interval mezi 3. a posilující (poslední) dávkou je 8 týdnů. Očkování dětí s aplikací PCV10 vakcíny v minulosti je považováno za platné, přeočkování není pro zdravé děti nutné.

Na otázky odpovídala a článek připravila
MUDr. Hana Cabrnochová, MBA
Očkovací centrum pro děti
Pediatrická klinika 1. LF UK
a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze

Představujeme...

Jiří Kozák a kolektiv

Algeziologie aneb léčba bolesti v kazuistikách



Léčba bolesti (algeziologie) je samostatný obor a věnuje se především chronické bolesti.

V knize známý odborník na léčbu bolesti a paliativní medicínu Jiří Kozák uspořádal 30 kazuistik tak, aby poukázal na hlavní záměr oboru, který představuje komplexní léčbu bolestivých stavů s důrazem na multidisciplinaritu v diagnostice chronických stavů i ve strategii terapie. Oslovil autory z několika specializací, kteří se léčbě bolesti věnují a podílejí se na léčbě bolesti na svých pracovištích – zkušené lékaře algeziology i psychology a fyzioterapeuty.

Jednotlivé kazuistiky mají shodnou strukturu: úvod, popis případu, závěr, diskusi a literaturu. Z hlediska terapie jsou v kazuistikách zmíněny neinvazivní i intervenční metody, které jsou součástí komplexní léčby, a právě jejich rozvoj je v posledních letech významnou pomocí v léčbě bolestivých stavů. Intervenční léčba bolesti, byť je na velkém vzestupu, však nemůže být používána u chronických pacientů jako jediná modalita léčby, a proto jsou zde uvedena i sdělení z oblasti psychologie, rehabilitace i neurologie.

Doporučená cena 399 Kč

Naše cena 319 Kč

Objednávejte na www.eezy.cz

EEZY Publishing, s.r.o.
Vyšehrad Garden, Na Pankráci 322/26, 140 00 Praha 4

Reference: 1. EMA. EMA recommendation to update the antigenic composition of authorised COVID-19 vaccines for 2024-2025. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-recommendation-update-antigenic-composition-authorised-covid-19-vaccines-2024-2025_en.pdf Staženo 24.7.2024 **2.** SPC COMIRNATY, COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5, COMIRNATY Omicron XBB.1.5 a COMIRNATY JN.1

Zkrácená informace o přípravku: Comirnaty JN.1 10 nebo 30 mikrogramů/dávku injekční disperze, Comirnaty JN.1 3 nebo 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi a Comirnaty JN.1 30 mikrogramů/dávku injekční disperze v předplněné injekční stříkačce, mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19. **Složení:** Comirnaty JN.1 3 µg/dávku, koncentrát pro injekční disperzi: jedna injekční lahvička s hnědočerveným víčkem (0,4 ml) obsahuje po naředění 10 dávek po 0,2 ml, 1 dávka (0,2 ml) obsahuje 3 µg bretovameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 a další pomocné látky nebo jako injekční lahvička s žlutým víčkem (0,48 ml) obsahuje po naředění 3 dávky po 0,3 ml, 1 dávka (0,3 ml) obsahuje 3 µg bretovameranu mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 a další pomocné látky. Comirnaty JN.1 10 µg/dávku, koncentrát pro injekční disperzi: jedna injekční lahvička s oranžovým víčkem (1,3 ml) obsahuje po naředění 10 dávek po 0,2 ml, 1 dávka (0,2 ml) obsahuje 10 µg bretovameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19, a další pomocné látky. Comirnaty JN.1 10 mikrogramů/dávku injekční disperze: jedna injekční lahvička s modrým víčkem (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml nebo jako jednodávková lahvička 1 dávku 0,3 ml, 1 dávka (0,3 ml) obsahuje 10 µg bretovameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 a další pomocné látky. Comirnaty JN.1 30 µg/dávku injekční disperze: jedna injekční lahvička s šedým víčkem (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml nebo jako jednodávková lahvička 1 dávku 0,3 ml. Jednodávková předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 dávku 0,3 ml. 1 dávka (0,3 ml) obsahuje 30 µg bretovameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 a další pomocné látky. mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích). **Indikace:** Comirnaty JN.1 3 µg/dávku: aktivní imunizace k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u kojenců a dětí ve věku od 6 měsíců do 4 let. Comirnaty JN.1 10 µg/dávku: aktivní imunizace k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u dětí ve věku 5 až 11 let. Comirnaty JN.1 30 µg/dávku: aktivní imunizace k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u osob ve věku 12 let a starších. Vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání:** Comirnaty JN.1 3 µg/dávku koncentrát pro injekční disperzi: Intramuskulárně, po naředění roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). U kojenců a dětí ve věku od 6 měsíců do 4 let, kteří nemají v anamnéze základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo předchozí infekci virem SARS-CoV-2 se podává základní očkování 3 dávkami. Druhou dávku se doporučuje podat 3 týdny po první dávce a následně podat třetí dávku nejdříve 8 týdnů po druhé dávce. Pokud dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 5 let, má sérii dokončit se stejnou dávkou 3 µg. Základní očkování může tvořit buď vakcína Comirnaty, vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nebo vakcína Comirnaty JN.1 (nebo jejich kombinace), nelze však překročit celkový počet dávek potřebný pro základní očkování. Základní očkování se má podat pouze jednou. U kojenců a dětí ve věku od 6 měsíců do 4 let, kteří mají v anamnéze základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo předchozí infekci virem SARS-CoV-2 se podává jedna dávka. Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19. Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky. U kojenců ve věku od 6 do méně než 12 měsíců je doporučeným místem vpichu anterolaterální strana stehna. U jedinců od 1 roku věku je doporučeným místem vpichu anterolaterální strana stehna nebo deltový sval. Comirnaty JN.1 10 µg/dávku koncentrát pro injekční disperzi: Intramuskulárně, po naředění roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) jako jedna dávka 0,2 ml osobám ve věku 5-11 let a starším bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19. Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19. Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky. Comirnaty JN.1 10 µg/dávku injekční disperze: intramuskulárně, jako jedna dávka 0,3 ml osobám ve věku 5-11 let a starším bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19. Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19. Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky. Comirnaty JN.1 30 µg/dávku injekční disperze: intramuskulárně, jako jedna dávka 0,3 ml osobám ve věku 12 let a starším bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19. Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19. Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky. Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky. Preferované místo aplikace je deltový sval horní části paže. Vakcína se nesmí podávat intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně. Vakcína se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce s jinými vakcínami nebo léčivými přípravky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Byly hlášeny případy anafylaxe. Pro případ, že by po podání vakcíny došlo k anafylaktické reakci, má být zajištěna okamžitá lékařská péče a dohled. Po vakcinaci se doporučuje pečlivé sledování po dobu minimálně 15 minut. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty. Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování, vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců. Dostupné údaje naznačují, že průběh myokarditidy a perikarditidy po vakcinaci se neliší od myokarditidy nebo perikarditidy obecně. Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkovaní jedinci mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich po očkování objeví příznaky naznačující myokarditidu nebo perikarditidu, například bolest na hrudi (akutní a přetrvávající), dušnost nebo palpitace. V souvislosti s procesem očkování se mohou objevit reakce spojené s úzkostí, včetně vazovagálních reakcí, hyperventilace nebo reakcí spojených se stresem, které jsou dočasné a samy se upraví. Očkované osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkujícího zdravotníka. Je důležité, aby byla zavedena opatření zabraňující zranění v důsledku mdlob. U osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí se má podání vakcíny Comirnaty odložit. Přítomnost mírné infekce a/nebo horečky nízkého stupně není důvod k odložení vakcinace. Stejně jako u jiných intramuskulárních injekcí je třeba vakcínu podávat opatrně osobám podstupujícím léčbu antikoagulancií nebo osobám s trombocytopenií nebo poruchami koagulace. Účinnost, bezpečnost a imunogenicita vakcíny nebyly hodnoceny u imunokompromitovaných osob, včetně osob podstupujících imunosupresivní léčbu. Účinnost vakcíny Comirnaty JN.1 může být u imunokompromitovaných osob nižší. Doba ochrany poskytovaná vakcínou není známa, protože je stále hodnocena v probíhajících klinických studiích. Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcinace vakcínou Comirnaty JN.1 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po druhé dávce vakcíny, respektive po základním očkování 3 dávkami vakcíny Comirnaty 3 µg/dávku. **Interakce:** Comirnaty JN.1 30 µg/dávku injekční disperze nebo injekční disperze v předplněné injekční stříkačce: Vakcínu Comirnaty je možné podávat současně se sezónní vakcínou proti chřipce. Různé vakcíny podávané injekčně mají být podávány do různých míst. Comirnaty JN.1 3 nebo 10 µg/dávku koncentrát pro injekční disperzi a Comirnaty JN.1 10 µg/dávku injekční disperze: Současné podání vakcíny Comirnaty JN.1 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty JN.1 během těhotenství. Velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných původně registrovanou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru ale neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Na základě údajů dostupných u jiných variant vakcíny lze vakcínu Comirnaty JN.1 v těhotenství podávat. Comirnaty JN.1 lze během kojení podávat. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Bolest hlavy, průjem, artralgie, myalgie, bolest v místě injekce, únava, zimnice, pyrexie, zduření v místě injekce, citlivost v místě injekce, ospalost, podráždění. **Předávkování:** Údaje o předávkování jsou k dispozici od 52 účastníků studie zařazených do klinického hodnocení, kterým bylo kvůli chybě v ředění podáno 58 mikrogramů vakcíny Comirnaty. Příjemci vakcíny nehlásili zvýšení reaktogenity ani nežádoucí účinky. **Uchovávání:** Zmrazená injekční lahvička nebo zmrazené plastové předplněné injekční stříkačky se uchovávají v mrazničce při teplotě -90 °C až -60 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Skleněné předplněné injekční lahvičky se uchovávají při teplotě 2 °C až 8 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a chrání se před mrazem. Rozmrazená neotevřená injekční lahvička nebo plastové předplněné injekční stříkačky: 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C, až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C. Po rozmrazení vakcína nesmí být znovu zmrazena. Skleněné předplněné injekční stříkačky: 8 měsíců při teplotě 2 °C až 8 °C, až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C. **Balení:** Comirnaty JN.1 3 µg/dávku koncentrát pro injekční disperzi: 0,4 ml koncentrátu pro disperzi ve 2ml čiré vícedávkové injekční lahvičce se zátkou a hnědočervenýmodtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 dávek nebo 0,48 ml koncentrátu pro disperzi ve 2ml čiré vícedávkové injekční lahvičce se zátkou a žlutým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 3 dávky. Velikosti balení: 10 injekčních lahviček. Comirnaty JN.1 10 µg/dávku koncentrát pro injekční disperzi: 1,3 ml koncentrátu pro disperzi ve 2ml čiré vícedávkové injekční lahvičce se zátkou a oranžovým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 dávek. Velikosti balení: 10 injekčních lahviček. Comirnaty JN.1 10 µg/dávku injekční disperze: 2,25 ml disperze ve 2ml čiré vícedávkové injekční lahvičce se zátkou a modrým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 6 dávek nebo jako jednodávková lahvička 1 dávku. Velikost balení: 10 injekčních lahviček. Comirnaty JN.1 30 µg/dávku injekční disperze: 2ml čirá injekční lahvička se zátkou a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje jako vícedávková 6 dávek nebo jako jednodávková lahvička 1 dávku. Velikost balení: 195 nebo 10 injekčních lahviček. Comirnaty JN.1 30 mikrogramů/dávku injekční disperze v předplněné injekční stříkačce: jednodávková předplněná injekční stříkačka (plastová injekční stříkačka nebo injekční stříkačka ze skla) s pístovou zátkou a s krytem hrotu bez jehly. Velikost balení: 10 předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** BioNTech Manufacturing GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/20/1528/028-036. **Datum poslední revize textu:** 03.07.2024. Výdej léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravcích.

Pro další informace o přípravku COMIRNATY navštivte, prosím, webové stránky: www.comirnatyeducation.cz

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, 5, IČO: 49244809, zapsaná v obchodním rejstříku pod spis. zn. C 20616 u Městského soudu v Praze, telefon: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz