

Příspěvek k problematice pravidelného očkování nedonošených dětí v České republice

doc. MUDr. Petr Zban, CSc.¹, doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.², MUDr. Veronika Horáková³, MUDr. Jitka Škovránková³

¹Neonatologické oddělení Gynekologicko-porodnické kliniky 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Neonatologické oddělení FN a LF UK v Plzni

³Očkovací centrum, Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Autoři připravili přehledový článek o stávajících informacích v odborné literatuře o imunokompetenci nedonošených dětí a možných nežádoucích účincích vakcinace ve skupině nedonošených dětí. Doporučují diferencovaný přístup k zahajování vakcinace nedonošených dětí podle stupně prematurity a aktuálního somatického stavu. Přílohou článku je Stanovisko České neonatologické společnosti a České společnosti alergologie a klinické imunologie k pravidelnému očkování nedonošených dětí. Autoři na základě shromážděných poznatků a klinických zkušeností nenalezli důvod v ČR měnit fungující, účinný systém pravidelného očkování velmi a těžce nedonošených dětí v prvních 2 letech života.

Klíčová slova: nedonošené děti, imunokompetence, rizika vakcinace, stanovisko.

Considerations on the issue of regular vaccination of premature infants in Czech Republic

The authors present a review article on current information in the specialized literature on immunocompetence of premature infants and possible adverse effects of vaccination in the group of premature infants. They recommend a differentiated approach to initiation of vaccination in premature infants according to the degree of prematurity and current bodily condition. Added as a supplement to the article is an opinion of the Czech Neonatology Society and the Czech Society of Allergology and Clinical Immunology on regular vaccination in premature infants. Based on the data gathered and clinical experience, the authors have found no reason to change, in the Czech Republic, the functioning, effective system of regular vaccination in very and extremely premature infants in the first two years of life.

Key words: premature infants, immunocompetence, vaccination risks, opinion.

Úvod

Již několik let se na české scéně vede diskuze a prezentují se stanoviska zainteresovaných odborných společností o přístupu k pravidelnému očkování nedonošených novorozenců, resp. kojenců. Jako Česká neonatologická společnost bychom se rádi touto cestou k diskutované problematice vyjádřili a prezentovali svůj názor.

V příloze sdělení uvádíme „Stanovisko České neonatologické společnosti a České společnosti alergologie a klinické imunologie k pravidelnému očkování nedonošených dětí“, společně vypracované na žádost Národní imunizační komise (NIKO) a předané Ministerstvu zdravotnictví ČR v květnu 2015.

Prematurita a imunokompetence

Přestože základní imunologický výzkum naší objevené poznatky, jejich přínos pro studium imunity v raném dětství zůstává omezený (1). Jen kolem 7 % publikací v oboru imunologie člověka se vztahuje k časnému dětskému období a pouhých 0,3 % se dotýká vývoje imunitního systému nedonošených dětí (2).

Kategorie nedonošených novorozenců/kojenců je z hlediska celkové vyzrálosti životních projevů, funkcí a mechanismů, vč. imunitních, pohotově a adekvátně reagovat různorodá. Lehce a středně nedonošení kojenci (porod $\geq$ 32.

týden gravidity) reagují na vakcinaci tvorbou protilátek podobně jako donošení. Naopak velmi a extrémně nedonošení (porod před 32. týdnem) mají specifické defekty schopností reagovat na střet s imunogenem (3). Tyto schopnosti se po porodu individuálně různě rychle upravují. Přesto do 2 let věku je tvorba protilátek proti většině polysacharidových antigenů omezená. Tato skutečnost může zvyšovat riziko infekce, ale rovněž tak limitovat účinnost vakcín (4, 5).

Dočasná imunologická „nezkušenost“ adekvátně reagovat na antigen je novorozencům vlastní. U nedonošených dětí je pohotovost imunitních mechanismů výrazně nižší. V 8 týdnech

věku mají nedonošení kojenci proti donošeným nižší absolutní počet lymfocytů, T-buněk (včetně tzv. „helpřů“) i B-buněk a nižší poměr CD4/CD8 (4, 6). Kolem 7 měsíců života je počet B lymfocytů u nedonošených srovnatelný s počtem u kojenců narozených v termínu, ale přetrvávají nižší absolutní počty lymfocytů, celkový počet T buněk a počet „T helpřů“ (4).

Studie imunogenicity velmi a extrémně nedonošených novorozenců a kojenců ukazují, že jejich imunitní odpověď na očkování časně po porodu je omezená a pro určité typy vakcín specifická (7, 8). Při očkování subjednotkovými (pertuse) či konjugovanými vakcínami (Hemofilus typ b) nedonošené děti mnohdy nedosahují optimální imunitní odpovědi, tj. dostatečných a přetrvávajících protektivních hladin specifických protilátek (9). Časně navozená nedostatečná odpověď vůči některým polysacharidovým konjugovaným antigenům může přetrvávat i v předškolním věku (10, 11). Funkce dendritických buněk a monocytů při identifikaci a zpracování imunogenů jsou proti donošeným kojencům sniženy (8).

Nadměrná aktivace vrozené imunity (dysregulace) hraje svou roli i v etiopatogenezi závažné komorbidity velmi nedonošených novorozenců, jakou je RDS, bronchopulmonální dysplazie (chronické plicní onemocnění) nebo závažné infekční onemocnění střeva (nekrotizující enterokolitida) (12, 13). Neinfekční stimulace vrozeného imunitního systému oxygenoterapií, umělou plicní ventilací nebo dlouhodobou nitrožilnou výživou (tj. standardními součástmi neonatální intenzivní péče) vyvolává u nedonošených novorozenců oxidační stres a významný zánět (14, 15).

Očkování a nežádoucí účinky

Riziko nežádoucích účinků imunizace (adverse events following immunisation – AEFI) nelze spolehlivě předpovědět ani podle gestačního stáří nebo porodní hmotnosti, ani podle stáří při imunizaci (16). Klinické stavy, provázející závažnou prematuritu a ovlivňující kardiopulmonární stabilitu dětí, riziko AEFI zvyšují. K odkladu zahájení vakcinace opravňují ataky apnoí z prematurity v anamnéze, stav po perinatální

hypoxii nebo závažné infekci, výskyt bronchopulmonální dysplazie nebo zjevných abnormit neurologických projevů (4, 17). Nedonošené dítě s některým z těchto rizik vyžaduje důkladné celkové vyšetření (praktický pediatr, neonatolog, dětský neurolog, imunolog) a na základě výsledku návrh vhodného řešení. Podle našeho názoru je tento postup namísto u většiny nedonošených dětí s gestačním věkem nižším než 32 týdnů.

Jednotná vs. diferencovaná vakcinace nedonošených dětí

Doporučení Americké pediatrické akademie z roku 2003 očkovat nedonošené děti jako donošené, tj. podle chronologického věku (18), vyvolalo širokou diskuzi, trvající dosud. Řada zemí se snaží unifikovat „timing“ očkování všech kojenců bez ohledu na zralost při porodu a zvýšit tak teritoriální proočkovanost dětí a kolektivní imunitu (19, 20).

Studie, hodnotící kvantitativně i kvalitativně imunitní mechanismy nedonošených dětí podle gestačního stáří, upozornily, že se nejedná o imunologicky „monolitní“ kategorii a nabádají k určité zdrženlivosti. Optimální péče o předčasně narozené děti, mezi jinými, vyžaduje věnovat pozornost výjimkám z proklamovaného zveřejňování (3, 21).

Stanovisko očkovat velmi a extrémně nedonošené kojence stejně jako donošené se opírá o výsledky studií na souborech s nepoměrným zastoupením lehce a středně vs. velmi a extrémně nedonošených novorozenců či kojenců. Nelze rovněž vyloučit, že názory na přístup k očkování nedonošených dětí ovlivňují faktory jako lokální epidemiologie preventabilních infekčních onemocnění raného dětského věku, proočkovanost populace nebo míra aktuálně dosahované kolektivní imunity, případně snaha nalézt řešení jak situaci „in loco“ zlepšit (19).

Pro konsenzus o očkování velmi nedonošených dětí v kojeneckém období je nezbytná kvalitní, prospektivní kohortová studie dětí z vakcinačních registrů, porozených mezi 22–31 týdnů gravidity, zaměřená na postnatální imunogenicitu, efektivitu a toleranci expozice vůči příslušným antigenům/imunogenům. Taková studie zatím

chybí, podobně jako metaanalýza nemnoha relevantních, dosud publikovaných studií.

Současná situace v ČR

Pravidla pravidelného očkování kojenců v ČR jsou dána ze zákona. V současnosti se očkují donošení a lehce až středně nedonošení kojenci jednotně, tj. podle chronologického věku. Výjimku, bez ohledu na zralost, tvoří děti se zdravotním ohrožením, resp. postižením, vyžadující odborné posouzení a individuální návrh řešení.

V současnosti velmi intenzivně diskutovanou je minoritní subkategorie velmi a extrémně nedonošených dětí, jejíž podíl na počtu živě narozených dětí se dlouhodobě nemění a pohybuje se mezi 1–1,2 %. Na druhé straně se jedná o novorozence, resp. děti s největší perinatální a neonatální zátěží a rizikem závažného postižení dlouhodobého vývoje (22).

Podle zprávy EM SZÚ Praha z roku 2012 o preventabilních infekčních onemocněních je v ČR již řadu let dosahováno vysoké proočkovanosti populace proti infekčním nemocem, zahrnutým do pravidelného očkování na základě příslušné legislativy (tj. proti záškrtu, tetanu, pertusi, invazivním onemocněním vyvolaným Hemofilem influenzae b, virové hepatitidě B - VHB, přenosné dětské obrně, spalničkám, zarděnkám a příušnicím). Kromě vln nárůstu pertuse a příušnic se daří udržovat nízkou nemocnost spalničkami a zarděnkami a dlouhodobý sestupný trend výskytu virové hepatitidy B. Zachováním vysoké proočkovanosti je u nás splněn předpoklad pro zajištění vysoké kolektivní imunity (23).

Závěr

Na základě uvedených skutečností a současné epidemiologické situace preventabilních infekčních nákaz se domníváme, že není důvod u nás měnit fungující, účinný systém pravidelného očkování velmi a těžce nedonošených dětí v prvních 2 letech života. Pokud se na základě pravidelného monitoringu epidemiologického prostředí objeví oprávněné důvody, je možné současný postup přehodnotit a upravit.

LITERATURA

- Sharma AA, Jen R, Butler A, Lavoie PM. The developing human preterm neonatal immune system: A case for more research in this area. Clin Immunol. 2012; 145(1): 61–68.
- WHO. World Health Statistics: 2010. World Health Organization; 2010.
- D'Angio CT. Active immunization of premature and low-birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. Paediatr Drugs. 2007; 9(1): 17–32.
- Bonhoeffer J, Siegrist C-A, Heath PT. Immunisation of premature infants. et al. Arch Dis Child 2006; 96: 929–935.
- Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. Hum Vaccin. 2010; 6(6): 506–511 (2).
- Ndure J, Flanagan KL. Targeting regulatory T cells to improve vaccine immunogenicity in early life. Front Microbiol. 2014; 11(5): 477–489.

7. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, et al. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1 500 g) premature infants: Concentration of plasma immunoglobulins and pattern of infections. *Pediatr. Research* 1986; 20(9): 899–904 (10).

8. Baxter D, Ghebrehewet S, Welfare W, Ding DC. Vaccinating premature infants in a Special Care Baby Unit in the UK: results of a prospective non-inferiority based, pragmatic case series study. *Hum Vaccin*. 2010; 6(6): 512–520 (3).

9. Klein NP, Gans HA, Sung P, et al. Preterm infants' T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. *J. Infect. Dis.* 2010; 201(2): 214–222.

10. D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero MG. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, haemophilus influenzae and polio immunizations. *Pediatrics* 1995; 96: 18–22.

11. Moss SJ, Fenton AC, Toomey JA, et al. Response to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3 and 4 months age. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010; November: 1810–1816 (13).

12. Nathe KE, Parad R, Van Marter LJ, et al. Endotoxin-directed innate immunity in tracheal aspirates of mechanically ventilated human neonates. *Pediatr Res*. 2009; 66: 191–196.

13. Nathakumar N, Meng JA, Goldstein AM, et al. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response. *PLoS One*. 2011; 6: e 17776. [PubMed: 21445298].

14. Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics* 2009; 124: e439–e449.

15. Lavoie PM, Lavoie JC, Watson C, et al. Inflammatory response in preterm infants is induced early in life by oxygen and modulated by total parenteral nutrition. *Pediatr Res*. 2010; 68: 248–251.

16. Wilson K, Hawken S. Incidence of adverse events in premature children following 2-month vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8(5): 592–595.

17. Hacking DF, Davis PG, Wong E, Wheeler K, McVernon J. Frequency of respiratory deterioration after immunisation

in preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 2010; 46: 742–748.

18. Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. American academy of pediatrics, committee on infectious diseases. *Pediatrics*. 2003; 112: (Pt 1): 193–198.

19. Tozzi AE, Piga S, Corchia C, Di Lallo D, Carnielli V, Chianotto V, Fertz MC, Miniaci S, Rusconi F. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort for very preterm infants: Results of the ACTION follow-up project. *Vaccine*. 2014; 32: 793–799.

20. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(11): 2556–2563.

21. Batra JS, Eriksen EM, Zangwill KM, Lee M, Marcy M, Ward JL, for the Vaccine Safety Datalink. Evaluation of Vaccine Coverage for Low Birth Weight Infants During the First Year of Life in a Large Managed Care Population. *Pediatrics* 2009; 123(3): 951–958.

22. ÚZIS ČR: Rodička a novorozenec. 2012, 2013.

23. Zpráva EM SZÚ, Praha 2012; 21(4): 139–144.

PŘÍLOHA 1

Stanovisko České neonatologické společnosti a České společnosti alergologie a klinické imunologie k pravidelnému očkování nedonošených dětí

Odborné společnosti předkládají své stanovisko na základě požadavku Národní imunizační komise ze společného jednání na MZ ČR dne 8. dubna 2015.

Základní terminologie a definice

Termíny „donošený“, resp. „nedonošený“ novorozenec se opírají o délku těhotenství, vyjádřenou počtem dokončených týdnů těhotenství. Délka těhotenství zpravidla určuje porodní hmotnost a celkovou anatomicou a funkční (ne)zralost novorozence. Termíny „nedonošený novorozenec“ a „novorozenec s nízkou porodní hmotností“ nejsou identické.

- „Novorozenec s nízkou porodní hmotností“ je každý novorozenec, bez ohledu na délku těhotenství, jehož porodní hmotnost při narození je menší než 2 500 g.
- „Nedonošený novorozenec“ je podle definice WHO každý novorozenec, který se narodil dříve než 37 dokončených týdnů gestace (tj. 36 + 6 týdnů a dnů gestace a méně).
- „Velmi nedonošený novorozenec“ je podle definice WHO každý novorozenec, který se narodil dříve než 32 dokončených týdnů gestace (tj. 31 + 6 týdnů a dnů gestace a méně). Součástí této kategorie jsou „extrémně nedonošené novorozence“, tj. novorozenci narození dříve než 28 týdnů (tj. 27 + 6 týdnů a dnů gestace a méně).
- PLDD – praktický lékař pro děti a dorost.

Úvodní část

a) **Nedonošené děti** (v ČR 7 % ze všech živě narozených dětí)

Z publikovaných literárních údajů vyplývá, že pravidelné očkování nedonošených dětí je vhodné zahájit po stabilizaci jejich klinického stavu, a to podle stejného schématu jako u donošených dětí, tj. podle chronologického (kalendářního) věku. *Tento postup se volí u dětí, narozených po 32 ukončených týdnech gravidity* (tj. počínaje 32 týdnů + 0 dny), *pokud nelze přesně určit pak s porodní hmotností nad 1 500 g*. Uvedený přístup k zahájení vakcinace středně a lehce nedonošených dětí považujeme za přijatelný.

b) **Velmi nedonošené děti** (v ČR cca 1,2 % ze všech živě narozených dětí)

Velmi nedonošené děti se od ostatních dětí výrazně liší viabilitou, adaptabilitou, morbiditou i prognózou dlouhodobého neuromotorického a psychomotorického vývoje. Jejich nezralost se promítá do funkční výkonnosti všech systémů, orgánů a tkání, včetně imunitního systému (externí bariéry, vrozené i adaptivní složky). Validita informací o očkování velmi nedonošených dětí je dosud limitována relativně malými počty studovaných dětí. Velmi nedonošení kojenci mohou mít specifické nedostatky v senzitivitě vůči jednotlivým imunogenům a proti ostatním nedonošeným a donošeným dětem vykazovat

i léta po zahájení očkování nižší titry protilátek. Pokud jejich zdravotní stav není plně kompenzován, jsou časným podáním vakcíny vystaveni zvýšenému výskytu apnoí nebo kardiorepiračního ohrožení.

I když obecně platí doporučení očkovat nedonošené děti jako donošené podle chronologického věku, optimální péče o původně nedonošené děti mimo jiné vyžaduje mít na zřeteli výjimky z takového zveřejňování a tou je právě zahajování pravidelného očkování velmi a extrémně nedonošených dětí.

Po zvážení všech argumentů, ryze imunologických, tak souvisejících s předpoklady a globálními schopnostmi velmi nezralého organismu adaptovat se na podmínky mimoděložního prostředí, vyvíjet se a interagovat s prostředím ve svůj prospěch, jsme dospěli k názoru, že se jedná o minoritní, *velmi specifickou kategorii dětské populace, která заслужuje individuální přístup k zahajování pravidelného očkování*.

V souvislosti s vysokou úrovní prevence při péči o zdraví dětské populace v ČR, proočkovatelností a dlouhodobě příznivou epidemiologickou situací preventabilních infekčních onemocnění *se u velmi nedonošených dětí přikláníme k pozdějšímu zahájení pravidelného očkování, po plné stabilizaci zdravotního stavu a dosažení přiměřené tělesné hmotnosti, tj. obvykle od 4 do 6 měsíců chronologického věku*.

Očkování velmi nedonošených dětí

- **Zahájení pravidelného očkování** – v našich podmínkách, vč. epidemiologických, lze očkování posunout a zahájit v intervalu obvykle od 4 do 6 měsíců chronologického věku s ohledem na dosavadní vývoj a zdravotní stav (vyjadřují se – registrují PLDD, neonatolog, poradny pro perinatálně ohrožené děti, dětský neurolog, specialista očkovacího centra).
- **Očkování se v ČR obvykle zahajuje čtyřsložkovou vakcínou INFANRIX Hib** (tetanus, difterie, pertuse, hemofilus b). Schéma základního očkování (3 + 1) zahrnuje 3 dávky v odstupu 1 měsíce a 4. dávku za 6 měsíců.
- **Nezahajuje se očkování proti infekcím, které velmi nedonošené děti přímo neohrožují (HBV a poliomyelitis).** Důvodem vyloučení složky HBV a poliomyelitidy je snížená imunogenita těchto vakcín u velmi nedonošených kojenců.
- **Očkování proti pneumokokům** – v mezidobí mezi dávkami kombinované vakcíny, tj. s minimálně dvoutýdenním odstupem, očkovat 13valentní konjugovanou vakcínou (Prevenar 13) ve schématu 3 + 1.
- **Očkování proti hepatitidě B** – vhodné odložit po 1. roce věku, ve 3 dávkách v intervalech 0 – 1 – 6 měsíců. V našich podmínkách je ohrožení malých kojenců nízké

a pozdější očkování zajistí lepší imunitní odpověď.

- **Očkování neživou poliovakcínou** – vhodné rovněž odložit po 1. roce věku, ve 3 dávkách v intervalech 0 – 1 – 6 měsíců. Možno podat simultánně s HBV vakcínou.
- **Očkování živými vakcínami** – bez klinické symptomatologie porušené imunity, většinou mezi 18–24 měsíci života (Priorix). Klinická symptomatologie porušené imunity: prolongované, komplikované, atypické nebo recidivující infekce především dolních cest dýchacích, otitidy, mastoiditidy, průjmy, septické stavy, kožní a slizniční záněty, artritidy, osteomyelitidy. Naopak infekce postihující pouze horní respirační trakt nebývají příznakem závažnější imunodeficiency.
- **Očkování BCG vakcínou** – jen u dětí ohrožených TBC (rizikové skupiny). Kalmetizaci provádět po dosažení váhy 2000 g, pravidelné očkování zahájit po 12 týdnech od zhojení chráničky.
- **Očkování velmi nedonošených dětí matek HBsAg pozitivních** – po narození první dávka hyperimunního gamaglobulinu proti žloutence B (např. Neohepatect) a do 12 hodin očkovat monovalentní HBV vakcínou. Dále následují 3 dávky a to ve věku 1, 2 a 6 měsíců.
- U dětí s komplikovaným postnatálním průběhem (závažné neurologické poruchy,

neprospívání, zánětlivé onemocnění) lze odložit očkování další dávky HBV do stabilizace stavu a pokračovat jen v aplikaci hyperimunního globulinu v jednoměsíčních intervalech.

- **Prevence nežádoucích účinků očkování u extrémně nedonošených dětí** – tyto děti jsou většinou sledovány poradnami pro perinatálně ohrožené děti a dětskými neurology. Vyjadřovat se k preventivním opatřením za účelem útlumu postvakcinační reakce spadá do odborné kompetence těchto specialistů a lékařů-specialistů očkovacích center (Brno, při klinice infekčních chorob FN, Praha, při ústavu imunologie FN Motol).
- Navrhovaná schémata nejsou v kolizi s imunopfyxi RSV infekce (palivizumab).

Poznámka

- **Očkování proti rotavirovým infekcím** – na doporučení České vakcinologické společnosti je možné očkovat proti rotavirovým infekcím i nedonošené děti s gestačním věkem nejméně 32 dokončených týdnů těhotenství, které jsou ve stabilizovaném klinickém stavu propuštěny do domácí péče.

Vypracovala skupina zástupců České neonatologické společnosti a České společnosti alergologie a klinické imunologie ve složení:

ČESKÁ NEONATOLOGICKÁ SPOLEČNOST: doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D., vědecký sekretář; doc. MUDr. Petr Zaban, CSc., člen výboru; MUDr. Jitka Škovránková, Očkovací centrum FN v Motole a 2. LF UK; MUDr. Veronika Horáková, Očkovací centrum FN v Motole a 2. LF UK

ČESKÁ SPOLEČNOST ALERGOLOGIE A KLINICKÉ IMUNOLOGIE: doc. MUDr. Vít Petrů, CSc., předseda společnosti; prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc., člen výboru; MUDr. Martin Fuchs, Ph.D., člen výboru