



ČESKÁ SPOLEČNOST ALERGOLOGIE A KLINICKÉ IMUNOLOGIE

Stanovisko k problematice očkování dětí s nízkou porodní hmotností (<1500 g)

1. Východiska

U většiny nedonošenců je postvakcinační imunita dostatečná, srovnatelná s odpovědí dětí donošených.

Existují studie, které zvláště u extrémně nezralých dětí, po standardním očkování prokazují dílčí odchylky v kvalitě imunitní odpovědi. U nedonošenců byla prokázána snížená schopnost proliferace i diferenciací lymfocytů. Nedonošenci tak mají menší počet T lymfocytů (včetně Th lymfocytů) i menší počet B lymfocytů. Nedostatečná schopnost tvorby protilátek se tím promítá i do odpovědi na povrchové polysacharidové bakteriální antigeny, která je tak ještě horší, než je tomu u zralého kojence. Nedonošenec je rovněž méně vybaven pasivním přenosem mateřských protilátek izotypu IgG, protože významný podíl přenosu se odehrává až v posledním měsíci fyziologické gestace).

Nedonošenec se tak řadí mezi imunokompromitované jedince, kterým by naopak měla být věnována zvýšená pozornost, vakcinační podporu nevyjímaje. Analogii nacházíme u srovnatelně oslabených jedinců vyšších věkových skupin. Například riziko onemocnění pertussis, rotavirovou enteritidou nebo riziko nákazy pneumokokem je u nedonošených více než dvojnásobné oproti zralým dětem. Případný neopodstatněný odklad vakcinace toto riziko pochopitelně ještě zvýší.

Je potřeba zdůraznit, že maturace jakékoli imunitní odpovědi (buněčné i protilátkové odpovědi včetně tvorby IgG podtříd) není u nedonošence paralyzována, je pouze snížena. **Dostatečné ochranné odpovědi po antigenním stimulu (po vakcinaci) dosáhne téměř každé donošené dítě, dosáhne ji i téměř každý nedonošenec**, byť s menší razancí a s menšími odchylkami. **Převážná většina nedonošených dětí docílí dostatečnou imunoprotekci proti většině vakcinačních antigenů**, v některých případech ovšem až po následných booster dávkách.

2. Zahájení očkování

Ve shodě s literárními údaji vakcinaci zahajujeme **ve stejném věku jako v případě očkovacího schématu dětí donošených**. To v našich podmínkách, ve shodě s řadou evropských států i s USA, znamená zahájení nejpozději **v 9. týdnu kalendářního věku**. Nedonošenost dítěte bez dalších komplikací, bez ohledu na porodní hmotnost i hmotnost v den očkování, není důvodem k odložení očkování.

Za důvod odkladu očkování by neměla být považována určitá imunologická nezralost nedonošence. Právě naopak je imunokompromitace mimo jiné důvodem vyššího rizika preventabilních infekcí včetně hemofilů, pneumokoků, pertusse a rotavirů. Z tohoto důvodu je třeba očkování zbytečně neodkládat, aby se vyšší riziko naturálních infekcí snížilo na minimum. Proočkovanosť kontaktů (rodičů), jakkoli se jedná o racionální opatření, by neměla být považována za plnohodnotný postup pro ochranu jedince.

3. Odložení zahájení očkování

Zahájení očkování může být oprávněně odloženo z důvodů **neimunologických**. Přednostně je potřeba zohlednit neurologický stav dítěte (neurologický nález). Jednoznačných kontraindikací z této indikace je ve skutečnosti velmi málo. Jsou to v podstatě jen **progresivní** neurologická onemocnění. Přispělo k tomu snížení antigenního potenciálu v současnosti používaných vakcín (snížení antigenní zátěže užívání acelulární pertusové složky v hexavakcíně).

Pro zahájení či v samotném načasování jednotlivých termínů očkování se podle světového písemnictví **nezhledňuje věk přepočítávaný, resp. korigovaný**, jak tomu v ČR často bývá.

Nejčastější situace, u nichž přichází v úvahu odklad zahájení očkování s uvedením stanoviska ČSAKI:

- delší hospitalizace po narození. Stanovisko: očkování by se mělo zahajovat - s výjimkou rotavirů - již v nemocnici.
- neurologické postižení. Stanovisko: Kontraindikací očkování je ve skutečnosti velmi málo. Rozhoduje o ní neurolog ve spolupráci s lékařem specializovaného centra.
- kardiovaskulární onemocnění Stanovisko: mělo by tomu být právě naopak, tedy očkovat co nejdříve.
- bronchopulmonální dysplazie. Stanovisko: mělo by tomu být právě naopak, tedy očkovat co nejdříve.
- pochybnosti o bezpečnosti. Stanovisko: nemá oporu v EBM.
- pochybnosti o účinnosti. Stanovisko: nemá oporu v EBM.
- pochybnosti o dávce. Stanovisko: dbát na booster dávky.
- individuální důvody s ohledem na aktuální zdravotní stav pacienta.

4. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky vakcín u nedonošených jsou srovnatelné s NÚ u dětí donošených.

Výjimkou je možnost kardiopulmonální instability, uváděná ale pouze v některých studiích. To se týká pouze očkování **první hexavakcínou** či pentavakcínou (bez hepatitidy B, v ČR není k dispozici). Popisované jsou apnoe a bradykardie, a to přednostně u extrémně nezralých dětí pod 32. týden, při očkování do 60. dne kalendářního věku a u hmotnosti v den očkování pod 2000 g. Prevalence těchto NÚ je něco málo přes 10 %, objevují se výhradně v prvních 72 hodinách. Pro prevenci, resp. pro observaci a případnou léčbu těchto příhod se doporučuje zahájit očkování dětí ještě při pobytu v nemocnici. Ostatně dlouhá hospitalizace u extrémně nezralých dětí není nic neobvyklého.

5. Poznámky k jednotlivým vakcínám

5.1. hexavakcína (DTaP, HBV, IPV, Hib)

Hexavakcína je základním schématem mnoha mezinárodních i národních doporučujících postupů vakcinace, a to i v případě nedonošenců, včetně nedonošenců pod 1500 g porodní hmotnosti. V řadě případů jde o zahajovací vakcínu, pokud nepředchází očkování rotavirovou vakcínou. V některých zemích se používá pentavakcína (bez hepatitidy B, HBV) a to z důvodů individuálního očkování HBV již od narození (důvod epidemiologický).

V současnosti doporučované použití tetravakcíny postrádá dostatečné EBM zdroje z ekonomicky vyspělých zemí. Ukazuje se, že preference tetravakcíny před hexavakcínou je více či méně české popř. slovenské specifikum. Argumentem pro tento postup je vyšší reaktogenost antigenů vakcín dětské obrny a hepatitidy B. Nicméně některé nedávné studie s hexavakcínou tuto obavu nepotvrzují, prokazují naopak srovnatelnou toleranci (např. Bar-On, Esposito, Faldella, Vázquez aj.) s dobrou imunoprotekcí (imunogenicitou) i u nedonošených dětí.

U hexavakcíny se připouští simultánní podání s vakcínou pneumokokovou, ale i s rotavirovou vakcínou a to opět i u nedonošenců.

5.2. rotaviry

Nedonošenec je několikanásobně více ohrožen rotavirovou gastroenteritidou. Rotavirová vakcína je oslabená (atenuovaná) živá vakcína s poměrně nízkými riziky po podání.

Z epidemiologického hlediska jí ale nelze aplikovat na JIP ani na standardním lůžkovém dětském oddělení. Ve světě se nedonošencům konsenzuálně doporučuje již od 6. týdne věku, a to dokonce bez ohledu na gestační věk. Rizika NÚ opět nejsou větší, než u dětí donošených. Zásadní kontraindikací je pouze předchozí invaginace.

Z imunologického hlediska je kontraindikací použití této živé očkovací látky podezření či přítomnost těžkého kombinovaného imunodeficitu (SCID).

5.3. RSV

Někteří rizikovní nedonošenci, zvláště s hmotností pod 1500 g, přednostně s přítomností chronického plicního postižení (bronchopulmonální dysplazie), mohou být v období od listopadu do března pasívně imunizováni monoklonální protilátkou palivizumab za účelem ochrany před velmi rizikovou RS virovou infekcí (preparát *Synagis*[®]). Vzhledem k charakteru preparátu by nemělo docházet k nežádoucím imunologickým interakcím, proto se jednotlivé aplikace (1x měsíčně i.m.) nemusí nijak synchronizovat s jinou imunointervencí. Aplikace palivizumabu je omezena na specializovaná perinatologická centra.

6. Literatura

1. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, editor. 2003 Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 54-81.
2. Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). Cochrane Database Syst Rev. 2012
3. Baxter D. Impaired functioning of immune defenses to infection in premature and term infants and their implications for vaccination. Hum Vaccin. 2010;6(6):494- 505.
4. Baxter D et al. 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): 512-20.
5. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. Arch Dis Child 2006;91:929-935
6. Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: A randomized, multicenter study. Pediatrics. 2008;121(5):e1085-e90.
7. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization. Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60(RR-02):1-61. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/>.
8. Clifford V, Crawford NW, Royle J, Lazzaro T, Danchin M, Perrett KP, et al. Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. Vaccine. 2011;29(34):5681-7.
9. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Policy statement: Recommendations for prevention and control of influenza in children,

- 2011–2012. *Pediatrics*. 2011;128(4).
10. Crawford NW, Bines JE, Royle J, BATTERY JP. Optimizing immunization in pediatric special risk groups. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(2):175-86.
 11. Crawford NW, BATTERY JP. Preterm infants immunization. *J Paediatr Child Health*. 2010;20(6):297-301.
 12. 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.
 13. D'Angio CT, Heyne RJ, O'Shea TM, Schelonka RL, Shankaran S, Duara S, et al. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity in very-low- birth-weight, premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):600-6.
 14. D'Angio CT, Heyne RJ, Duara S, Holmes LC, O'Shea TM, Wang H, Wang D, Sánchez PJ, Welliver RC, Ryan RM, Schnabel KC, Hall CB; Premature Infant Vaccine Collaborative. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul;30(7):570-4
 15. Esposito S, Fumagalli M, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines* . 2012 Oct;11(10):1199-209
 16. Esposito S, Serra D, Gualtieri L, Cesati L, Principi N. Vaccines and preterm neonates: Why, when, and with what. *Early Hum Dev*. 2009;85(Suppl 10):S43-5.
 17. Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandrini R Safety of DTaP-IPV-HIb-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine*. 2007 Jan 22; 25(6):1036-42.
 18. Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist C-A. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr*. 2008;153(3):429-31.
 19. Furck AK, Richter JW, Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol*. 2010;30(2):118-21.
 20. Gad A, Shah S. Special immunization considerations of the preterm infant. *J Pediatr Health Care*. 2007;21(6):385-91.
 21. Healy CM. Immunization strategies to protect preterm infants. *Neoreviews*. 2010;11(8):e409-18.
 22. Immunisation for the low birth weight and/or preterm infant. <http://www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/AdministrationPretermLowBirthWgtImac20120508V04Final.pdf>
 23. Klein NP, Massolo ML, Greene J, Dekker CL, Black S, Escobar GJ, et al. Risk factors for developing apnea after immunization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 2008;121(3):463-9.
 24. Ministry of Health. Immunisation handbook 2011. Wellington: Ministry of Health; 2011.
 25. Moss SJ, Fenton AC, Toomey JA, Grainger AJ, Smith J, Gennery AR. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(11):1810-6.
 26. Saari TN et al. Immunization of preterm and low birth weight infants. *American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases*. *Pediatrics*, 2003, 112:193-198.
 27. Omeñaca F, et al. Response of Preterm Newborns to Immunization With a Hexavalent Diphtheria–Tetanus–Acellular Pertussis–Hepatitis B Virus–Inactivated Polio and *Haemophilus influenzae* Type b Vaccine: First Experiences and Solutions to a Serious and Sensitive Issue. *Pediatrics* 2005; 116: 1292–1298 <http://pediatrics.aappublications.org/content/116/6/1292.full>

28. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria- tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/Haemophilus influenzae type b vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010;2010:1.
29. Omeñaca F, Merino JM, Tejedor J-C, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2011;128(2):e290-8.
30. Ruckinger S, van der Linden M, von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):12.
31. van den Berg JP, Westerbeek EAM, van der Klis FRM, Berbers GAM, van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: A review of the literature. *Hum Vaccin.* 2011;87(2):67-72.
32. Vázquez L, Garcia F, Rüttimann R, Coconier G, Jacquet J-M, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr.* 2008;97(9):1243-9.
33. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler. *Acta Paediatr.* 2012;101(2):120-7.

Stanovisko vypracoval:

MUDr. Martin Fuchs a kolektiv členů výboru České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP.

Stanovisko bylo schváleno na schůzi výboru České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP.dne 13. března 2014.

Vysvětlivky zkratk

ČSAKI	Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP
EBM	medicína založená na důkazech (Evidence based medicine)
DTaP	diftérie, tetanus a perstusse
HBV	virus hepatitidy B
IPV	inaktivovaná vakcína proti poliui
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> skupiny B
RSV	Respiratory syncytial virus

Příloha stanoviska ČSAKI ČLS JEP k problematice očkování dětí s nízkou porodní hmotností (<1500 g)

kalendářní (chronologický) věk	standardní očkování	očkování nedonošených včetně dětí s p.hm. pod 1500 g	volitelné resp. individuální
1. den	u HBsAg pozitivní matky hepatitida B a poté 1., 2. a 12. m. (pokud možno s využitím pevných termínů podávání hexavakcíny)	u HBsAg pozitivní matky hepatitida B a poté 1.m. a pak 2.m., 3.m. a 12.m. (využití termínů hexavakcíny)	<i>pozn:</i> TBC vakcínu (plošně zrušenou) možno aplikovat přísně individuálně až po dosažení hmotnosti 2000 g
2. měsíc (od 9. týdne)	1. dávka hexavakcíny 1. pneumokoková v.	1. dávka hexavakcíny	1. dávka rotavirové v. - jen ambulantně - až po dosažení 32 t. gestačního věku zvážit meningokokovou v. (zvláště u hypo-IgG2)
		1. pneumokoková v. *	
3. měsíc (od 13. týdne)	2. dávka hexavakcíny 2. pneumokoková v.	2. dávka hexavakcíny	
		2. pneumokoková v. *	
4. měsíc (od 17. týdne)	3. dávka hexavakcíny 3. pneumokoková v.	3. dávka hexavakcíny	2. dávka rotavirové v.
		3. pneumokoková v. *	
do 6. měsíce			poslední 3. dávka rotavirové v. **
15. měsíc	1. dávka živé vakcíny (spalničky, příušnice, zarděnky) + popřípadě pl. neštovice	živá vakcína se obvykle odkládá až po 18. m. věku, ale nemusí	od 6. měsíce možno zvážit očkování proti chřipce (vždy 2 x)
11-18. měsíc	4. dávka hexavakcíny 4. pneumokoková v.	4. dávka hexavakcíny	
		4. pneumokoková v. *	
		při použití tetravakcíny zahájit simultánně doočkování dětské obrny ve schématu 3 + 1 (4. dávka až 1 rok po 3. dávce) a hepatitida B *** ve schématu 2 + 1	

po 18. měsíci		1. dávka živé vakcíny (spalničky, příušnice, zarděnky) + popřípadě pl. neštovice	
21. měsíc	2. dávka živé vakcíny (spalničky, příušnice, zarděnky) + popřípadě pl. neštovice		
po 24. měsíci		2. dávka živé vakcíny (spalničky, příušnice, zarděnky) + popřípadě pl. neštovice	
		*** hepatitida B	

- hexavakcína : **Infanrix hexa**
záškrt, tetanus, dávivý kašel, hemofilus b (influenzae), dětská obrna, hepatitida B
optimálně ještě před propuštěním z nemocnice (observace apnoických pauz)
- pneumokokové v. : konjugované vakcíny **Prevenar, Synflorix**
* obvykle 14 dní po hexa či tetra vakcíně, v individuálních případech (např.
v nemocnici možno i simultánně)
- živá vakcína : **Priorix, Priorix-tetra** (s pl. neštovicemi), **Varilrix** (samotné pl. neštovice)
- rotavirové v. : živé vakcíny **RotaTeq (3x **), Rotarix (2x)**
- dětská obrna : inaktivovaná vakcína **Imovax polio**
- hepatitida B : **Engerix-B 10 µg** (stejně množství v hexavakcíně)
nicméně některá doporučení datují doočkování hep. B až po 24 m. věku ***,
a to pravděpodobně pro vyšší reaktogenost (resp. reaktogenicitu)
- chřipka : subjednotková trivalentní vakcína **Influvac**
nebo štěpená trivalentní vakcína, např. **Vaxigrip**
aplikace poloviční dávky (tj. 0,25 ml) a podat 2 x, v intervalu minim. 1 m.,
přednostně u nedonošenců s chr. plicním onem. (bronchopulmonální dysplazie)