

Fakultativní respirační patogeny u dětí v kontextu protiepidemických opatření

MUDr. Zuzana Blechová, Ph.D.

Klinika infekční nemocí, 2. LF UK a FN Bulovka, Praha

Epidemiologie invazivních pneumokokových i meningokokových infekcí u dětí závisí kromě neovlivnitelných rizikových faktorů na šíření bakterií v komunitě. Protiepidemická opatření zdánlivě snižují výskyt některých infekcí, ale jejich závažný potenciál se nemění. Je nezbytné navzdory obtížným a změněným podmínkám udržet a zvýšit proočkovanost celé dětské populace, ale především rizikových jedinců.

Klíčová slova: invazivní meningokokové infekce, pneumokokové infekce, vakcinace dětí, *Haemophilus influenzae b*, epidemiologie.

Facultative Respiratory Pathogens in Children in the Context of Anti-epidemic Measures

The epidemiology of invasive pneumococcal and meningococcal infections in children is, in addition to uncontrollable risk factors, dependent on the spread of bacteria in the community. Anti-epidemic measures seem to reduce the incidence of some infections; however, their serious potential remains unchanged. Despite the challenging and altered conditions, it is necessary to maintain and increase the vaccination coverage of in the entire pediatric population, especially in at-risk individuals.

Key words: invasive meningococcal infections, pneumococcal infections, vaccination in children, *Haemophilus influenzae type b*, epidemiology.

V posledních dvou letech se diferenciální diagnostika respiračních infekcí obecně zúžila na problematiku koronavirové infekce covid-19. Zejména v dětské populaci však respirační onemocnění způsobuje široká škála virů a některých bakterií, které jsou běžně součástí mikroflóry nosohltanu. Kombinace rozsáhlých protiepidemických opatření přinesla epidemiologické změny potvrzující stěžejní roli kapénkového přenosu běžných mikrobů s invazivním potenciálem. I když jde především o nošení roušek a respirátorů, v dětské populaci mění epidemiologická data a nemocnost vzájemná izolace, distanční výuka a zrušení kolektivů zejména dětí s vysokým potenciálem kolonizace a přenosu respiračních patogenů.

Triáda bakterií *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* a *Neisseria meningitidis* je součástí běžné kolonizující

flory nosohltanu. Častěji způsobují bakteriální superinfekce v terénu sliznic dýchacích cest poškozených předchozí virovou infekcí (RSV, chřipka, koronaviry). Kromě toho, že jsou schopny způsobit širokou škálu ložiskových infekcí respiračního traktu, mají společný ochranný prvek proti fagocytóze – polysacharidové pouzdro. Z hlediska závažnosti jsou typickými původci invazivních bakteriálních infekcí přenášenými respiračními sekrety, hematogenně nebo přímou invazí při porušení fyziologických bariér. Invazivní potenciál těchto bakterií se dalším šířením z místa primárního postižení lokálně nebo do vzdálených orgánů může projevit závažným multisystémovým postižením nebo typickým klinickým obrazem jako sepse, meningitidy, pneumonie. Infekce dolních dýchacích cest jsou celosvětově šestou nejčastější příčinou úmrtí bez ohledu na věk a stále nejčastější

příčinou úmrtí dětí do pěti let. Ve vyspělých zemích světa jsou tyto infekce problémem pro svoji značnou morbiditu, nicméně i vysokou mortalitu. Zásadní posun v jejich epidemiologii přinesla možnost vakcinace, která se stala součástí primární prevence. Ani plně hrazená vakcinace však nemusí mít efektivní dopad na epidemiologii nemoci při nedostatečné proočkovanosti vnímavé a ohrožené populace.

Pediatři experti na letošním kongresu ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases) na reálných datech z vyspělých zemí upozorňovali na možný katastrofální dopad snižující se proočkovanosti proti základním preventabilním onemocněním. Jakým způsobem zasáhla pandemie covidu 19 kromě jiného do epidemiologie invazivních bakteriálních infekcí, dokumentují data ze studie IRIS (Invasive Respiratory Infection Surveillance). Prospektivní analýza dat získá-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Zuzana Blechová, Ph.D.,
zuzana.blechova@bulovka.cz, Univerzita Karlova 2. lékařská fakulta
a Klinika infekčních nemocí, Nemocnice Bulovka; Budínova 2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2022;23(1):28-32

Článek přijat redakcí: 26. 11. 2021

Článek přijat k publikaci: 30. 11. 2021

ných z laboratoří 26 zemí včetně České republiky mapuje období od ledna 2018 do května 2020. Zahrnuje 62 434 případů invazivních infekcí *S. pneumoniae*, 7 796 infekcí *H. influenzae* a 5 877 případů invazivních meningokokových infekcí. Ve všech zemích během sledovaného období došlo k signifikantnímu poklesu sledovaných nemocí nezávisle na míře a formě prováděných protiepidemických opatření a restrikcí. Ve srovnání s tímto trendem se nezměnila incidence infekcí *Streptococcus agalactiae*, která se nepřenáší kapénkovou infekcí.

Dominující patogen bakteriálních respiračních infekcí *S. pneumoniae* způsobí každoročně více úmrtí než *H. influenzae*, chřipka nebo RSV dohromady. Největší zdokumentovaná pandemie španělské chřipky před sto lety (1918) byla rovněž spojena s četnými bakteriálními superinfekcemi, které postihovaly sliznice zasažené virovou infekcí. V těchto případech dominoval jednoznačně *S. pneumoniae* a *H. influenzae*. Při nedostupnosti antibiotické léčby byly tyto komplikace spojeny s vysokou mortalitou. Přesto však i po sto letech vzestup mortality v populaci kopíruje období chřipkových epidemií následkem pneumonií prakticky ve všech věkových kategoriích. V době pandemie covidu-19 s odstupem století je situace zdánlivě jiná. Možnosti intenzivní péče a léčby sice mohou zvládnout bakteriální superinfekce z komunity, na druhé straně však vzhledem k dominujícímu postižení plicního intersticia dochází k četným komplikacím vedoucím k akutní respirační insuficienci. Rovněž může dojít k multisystémovému postižení při přehnané zánětlivé reakci obdobné bakteriálnímu septickému šoku, významně zhoršujícími prognózu nemocného. Jedním z vysvětlení, proč došlo i v rámci surveillance k poklesu počtu hlášených invazivních onemocnění, by mohl být fakt, že onemocnění nebyla hlášena. Tomuto faktu odporuje nezměněná incidence infekcí *S. agalactiae* ve srovnání s předchozími lety. Během pandemie se však významně změnilo chování obyvatelstva, přesuny mezi prací a domácnostmi, u dětí výrazné omezení výuky a to napříč všemi vyspělými zeměmi. Pokles počtu invazivních onemocnění *S. pneumoniae* následoval o 4–8 týdnů dobu uzavírání dětských kolektivů a lockdownu obyvatelstva. Stejný trend byl pozorován u výskytu chřipkových onemocnění v sezoně 2020–2021.

WHO v červenci 2021 vydala prohlášení, ve kterém důrazně varuje před pozorovaným trendem snižujícím se proočkovanosti v rámci celé Evropy. Současný stav je na hranici uplatnění kolektivní imunity a může kromě jiného způsobit nárůst základních preventabilních onemocnění. Souvisí to s výrazným snížením počtu návštěv pediatra v období protiepidemických opatření, a tím nebývají klinicky ani laboratorně detekovány lehčí formy infekcí. Navíc se lze domnívat, že ani surveillance infekcí v době přetížení lidských zdrojů na všech úrovních včetně laboratorních a terénních pracovníků nebyla prováděna důsledně.

Bylo by skvělé, pokud by za pokles invazivních infekcí alespoň ve vyspělých zemích zodpovídala vysoká proočkovanost populace. I když přechodně právě vzestup koronavirových infekcí způsobil zvýšený zájem o očkování proti chřipce, a to především u dospělé populace.

Proti **hemofilovým invazivním infekcím** u dětí se v České republice očkuje již dvacet let – od roku 2001. Proti *Haemophilus influenzae b* se nejdříve očkovalo ve formě tetrařevakcí, od roku 2007 se aplikuje jako součást hexavakcí. Ve vyspělých zemích se jedná již pouze o patogena na okraji zájmu, ale před zavedením vakcinace byl u dětí od tří měsíců do pěti let prakticky dominujícím agens v 60–70 % případů invazivních infekcí, zejména hnisavých meningitid, sepsí a epiglottitid. Navíc bylo až 30 % zánětů CNS této etiologie komplikováno poruchou sluchu až hluchotou nebo jinými závažnými neurologickými následky. Specifická věková nemocnost pro uvedené agens souvisí s rychlou kolonizací nosohltanu, což je v 80 % běžné u dětí do dvou let věku. Před zavedením vakcinace ve vyspělých zemích dosahovala incidence hemofilových invazivních infekcí 20–60/100 000 dětí ve věkové kategorii dětí do 5 let. Již krátce po zavedení plošných vakcinačních programů došlo k výraznému poklesu počtu těchto invazivních infekcí o 70–95 %. V současnosti se u nás ročně jedná o jednotlivé případy, rovněž v etiologii ORL infekcí, akutní mesotitidy, se díky vakcinaci stal minoritním agens. Vzhledem k věkové predispozici, pokud má být cílem ovlivnit četnost infekcí způsobenou tímto patogenem, musí být kojenci naočkováni včas. Ve věkové kategorii starších dětí a dospělých

řeší problematiku profylaxe rizika invazivních hemofilových nákaz aplikace novely zákona zákonem č. 48/1997 Sb, platná od 1. 1. 2018 (viz box). V současnosti je zásadní díky poměrně vysoké proočkovanosti dětí toto riziko zejména pro imunokompromitované osoby.

Doporučené očkování pro rizikové nemocné bez ohledu na věk (úhrada od 1. 1. 2018) proti invazivním meningokokovým infekcím, pneumokokovým infekcím, invazivnímu onemocnění vyvolanému *Haemophilus influenzae typ b* a chřipce u osob:

- s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismus nebo asplenie)
- po autologní nebo allogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk
- se závažnými primárními nebo sekundárními imunodeficity, které vyžadují dispenzarizaci na specializovaném pracovišti
- po prodělané invazivní meningokokové nebo invazivní pneumokokové infekci

Na výskytu **invazivních meningokokových infekcí** se rovněž recentně spolupodílela protiepidemická opatření. V roce 2020 proti předchozímu roku došlo k výraznému poklesu počtu případů meningokokových invazivních onemocnění z 49 na 25, z nichž ve 3 případech došlo k úmrtí, jednalo se o séro skupiny B, C, W, tudíž preventabilní očkováním. V současné době dochází opět k mírnému vzestupu podílu onemocnění způsobených séro skupinou B (na 44 z 36,7 %), procento onemocnění způsobených séro skupinou C kleslo ze 42,9 % na 28 %. Rovněž dochází k pozvolnému vzestupu počtu případů způsobených séro skupinou W. Nemocnost způsobená séro skupinami A, C, W, Y, ale dominuje i v nejmladších věkových kategoriích. V posledním roce ve věkové skupině do 11 měsíců došlo k poklesu onemocnění způsobených séro skupinou B možná i z důvodu zavedení úhrady doporučeného očkování proti *N. meningitidis B* pro tuto věkovou kategorii. Zdánlivě malá čísla však představují příběhy dětí a mladistvých s těžkým nebo fulminantním průběhem infekce, ke které by díky doporučené a hrazené vakcinaci nemuselo dojít. Je důležité motivovat rodiče kojenců, aby vakcinaci neodkládali do druhého půlroku života vzhledem k prvnímu peaku onemocnění mezi 3. až 7. měsícem života. Současné

je důležité časné doočkování nejen proti séro skupině B, ale i proti ostatním preventabilním séro skupinám ACWY. Odhadovaná proočkovanost v ČR prezentovaná ústně na Hradeckých vakcinologických dnech v říjnu 2021 je u očkování proti *N. meningitidis* B 70 %, u séro skupin ACWY je 50 %, odhadovaná proočkovanost adolescentů je asi 30 %. Od 1. 5. 2020 je Zákonem 205/2020 sb. o ochraně veřejného zdraví očkování kojenců a batolat proti invazivnímu meningokokovému onemocnění zařazeno mezi hrazená očkování. Důležitým posunem je nově schválené doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k zařazení meningokokových vakcín i do očkovacího kalendáře adolescentů mezi 14. a 15. rokem života s platností od 1. 1. 2022 (shrnutí viz box). Důležitost očkování adolescentů je dána nejvyšším podílem nosičství meningokoků, souvisejících s jejich životním stylem (sdílení ve všech formách, nové kolektivy, kouření, cestování). Podíl invazivních infekcí dosahuje v Evropě mezi 15.–24. rokem života 15–32 % (data Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí ECDC). Nejvyšší mortalita je rovněž v této věkové skupině. Meningokoková sepe je přitom nejrychlejší smrtící infekční onemocnění vůbec. K polovině úmrtí dochází do 24 hodin od prvních příznaků. Záludnost klinického obrazu a problematická časná diagnostika, časný rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie, nízké hodnoty C reaktivního proteinu spolu s dalšími kritérii poukazují na obtížnou terapeutickou ovlivnitelnost. Jedinou bezpečnou možností ochrany rizikových jedinců je vakcinace.

Úhrada očkování proti invazivním meningokokovým infekcím

(aktualizace od 1. 1. 2022)

- proti invazivním meningokokovým infekcím způsobeným meningokokem skupiny B, je-li očkování zahájeno do dovršení 12 měsíců věku
- skupiny A, C, W, Y, je-li očkování provedeno jednou dávkou v druhém roce života
- skupiny B a A, C, W, Y, je-li očkování provedeno mezi 14. a 15. rokem života

Invazivní pneumokokové infekce (IPO) jsou napříč všemi věkovými kategoriemi nav-

zdory možnostem intenzivní péče spojeny s četnými systémovými komplikacemi včetně vysoké mortality. Nosičství jednotlivých sérotypů *S. pneumoniae* lze zachytit u 40–60 % malých dětí v kolektivech a 5–10 % dospělých. Vysoký podíl nosičství zejména v dětských kolektivech je sice přirozený, avšak představuje významné riziko pro seniory a oslabené osoby v rodinném prostředí malých dětí. Antimikrobiální rezistence pneumokoků v ČR je sice relativně nízká, přesto však i adekvátně a včas léčené infekce představují významný medicínský problém. Nejčastější ložiskové infekce – otitidy – mohou být příčinou poruchy sluchu zejména malých dětí nebo zánět přestupuje na další okolní anatomické struktury vyvolávající mastoiditidy, sinusitidy či přestupem do CNS purulentní meningitidy. Ložiskové pneumokokové zápal plic jsou typicky komplikovány tvorbou hnisavých empyémů a fluidothoraxu. Takto se původně ložiskové pneumokokové infekce stávají buď přímým nebo hematogenním šířením invazivními a významně se zvyšuje jejich závažnost.

V České republice je již více než deset let (od roku 2010) doporučováno očkování pneumokokovými konjugovanými vakcínami (PCV) jako součást očkovacího kalendáře kojenců a batolat. Předtím se vakcína několik let používala pouze komerčně nebo u rizikových dětí. Již třetím rokem (od roku 2018) je úhrada rozšířena pro rizikové skupiny všech věkových kategorií a seniory nad 65 let. S pozitivními zkušenostmi zemí s vysokou proočkovaností byl rovněž v ČR očekáván benefit v poklesu morbidity a mortality těchto závažných invazivních komunitních infekcí včetně dopadu na nemocnost seniorů.

Realita však odpovídá postupně se snižující proočkovanosti v rámci celého preventabilního spektra onemocnění. Po zavedení plošného doporučení očkování v roce 2010 dosáhla proočkovanost 85 %, dle posledních dostupných dat VZP je v současnosti 64 % u dětí mladších jednoho roku. Epidemiologická data poukazují pouze na případy a kmeny *Streptococcus pneumoniae*, které byly zaslány a analyzovány v SZÚ, tudíž představují pouze pomyslnou špičku ledovce veškerých invazivních infekcí způsobených pneumokoky. Celková nemocnost IPO

v roce 2020 v ČR dosáhla pouze polovinu předchozího roku, tj. 2,3/100 000 obyvatel s 247 případy analyzovaných invazivních infekcí. Specifická věková nemocnost u dětí pod jeden rok věku se zvýšila v roce 2019 na 9,7/100 000 obyvatel (11 případů IPO) a ve věkové skupině 1–4 roky 4,4/100 000 obyvatel (20 případů IPO). V roce 2020 je obtížné data hodnotit rovněž s ohledem na nízká čísla související s restriktivními opatřeními. Nejvyšší počet onemocnění s nejvyšší smrtností je každoročně zachycen u seniorů, kde se zvyšuje s každým deceniem.

Celková smrtnost IPO v roce 2020 dosáhla 17 %, v předchozím roce 18 %. Vysoká smrtnost provází celou dobu surveillance IPO nejen v ČR, souvisí s četnými orgánovými komplikacemi pneumonií i meningitidy. V předchozím roce 2019 byl znepokojující nárůst úmrtí dětí pod 5 let věku, z toho 3 úmrtí ve věkové skupině dětí pod 1 rok věku a 2 úmrtí u 4letých dětí, což je o 4 úmrtí více než v roce 2018 a nejvíce za celou dobu sledování od roku 2008, se smrtností 16,1 % u dětí pod 5 let věku. V roce 2020 došlo pouze k jednomu úmrtí u dětí do 4 let. Přesto je zřejmé, že nejsou zachyceny všechny případy IPO vzhledem k praxi sporadických odběrů hemokultur v případě hospitalizace nebo minimálnímu zachytu agens po nasazení antibiotické léčby.

Vakcíny nás sblíží?

Motto každoročního dubnového světového týdne na podporu očkování znělo pro rok 2021: „Vakcíny nás sblíží“. Aniž bychom chtěli do objektivních faktů vznést emotivní podtón, lze toto heslo v antivakcinační náladě společnosti parafrázovat na „Vakcíny nás sblíží i rozdělují“. Dle údajů WHO 23 milionů dětí na celém světě nebylo v roce 2020 naočkováno proti základním život ohrožujícím infekcím, což je o 3,7 milionů více než v roce předešlém. Na druhé straně ve vyspělých evropských zemích směřuje smělý plán WHO k eliminaci preventabilních infekcí a meningitid do roku 2030.

Nejefektivnější dostupnou možností ovlivnění morbidity a mortality preventabilních infekcí je využít všechny možnosti a prostředky ke zvýšení proočkovanosti ohrožené populace. Prezentovaná data se zdají být anonymními literárními údaji vzdálených

INZERCE

zemí, ale poukazují též na reálné podmínky České republiky 21. století se snižujícím se podílem očkovanych dětí bezpečnými, účinnými a léty ověřenými vakcínami. Spoléhat na současná hygienická opatření, včetně velice důležité hygieny rukou a nošení respirátorů

k omezení šíření sekretů z dýchacích cest, je krátkozraké. Možná právě současná doba strachu z respiračních infekcí je ideální příležitostí eliminovat jejich život ohrožující potenciál očkováním. Využití bez zbytečného odkladu je třeba především již raný kojenecký

věk s ohledem na incidenci a prokázanou závažnost u nejmladších věkových skupin a rovněž rizikový věk adolescentů. Návrat k běžným aktivitám a životu bez distančních opatření ukáže, jak bylo této náročné doby využito k prevenci.

LITERATURA

1. Heininger U, Martinon-Torres F data on ESPID 2020 online.
2. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1191-1210.
3. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic—United States, Australia, Chile and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1305-1309.
4. Varied impact of COVID-19 on routine immunization in the European Region. Available from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/news/news/2021/7/>.
5. Forstová G, Šlapák I. Podíl *Haemophilus influenzae* b na akutních zánětech středouší a meningitidách otogenního původu u dětí po zavedení očkování antihemofilovou vakcínou Otorinolaryng. a Foniát. 2015;64(1):8-12.
6. Křížová P, Lebedová V, Beneš Č. Vliv rutinní vakcinace v České republice na výskyt invazivních onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2004;3:118-123.
7. Middeldorp M, et al. Short term impact of the COVID-19 pandemic on incidence of vaccine preventable diseases and participation in routine infant vaccinations in the Netherlands in the period March-September 2020. *Vaccine* 2021;39(7):1039-1043. Available from <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.080>
8. Causey K, et al. Estimating global and regional disruptions to routine childhood vaccine coverage during the COVID-19 pandemic in 2020: a modelling study. *Lancet.* 2021;398:522-534.
9. Brueggemann AB, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health* 2021;3:e360-370.
10. Vančíková Z. Pneumokok – neškodný host či invazivní nepřítel? *Pediatr. praxi.* 2020;21(1):12-16.
11. Kozáková J, Okonji Z, Vohrnová S, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2020 (Ovlivnila pandemie covid-19 situaci ve výskytu IPO v ČR?) *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2021;30(4):115-120.
12. Křížová P, Musílek M, Okonji Z, Honskus M, Kozáková J, Šebestová H. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2020. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha).* 2021;30(2): 51-60.
13. Edge C, Waight P, Ribeiro S, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Clinical diagnoses and outcomes of 4619 hospitalised cases of laboratory-confirmed invasive meningococcal disease in England: Linkage analysis of multiple national databases. *J Infect.* 2016;73(5):427-436.

Další literatura u autorky.