

Zhodnocení významu ready-made spaceru s gentamicinem ve vztahu k bakteriologickým nálezům u pacientů s infekcí kloubní náhrady

Proček T.¹, Ryšková L.², Kučera T.¹, Šrot J.¹, Šponer P.¹, Gallo J.³, Plíšková L.⁴

¹Ortopedická klinika FN a LF UK Hradec Králové

²Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK Hradec Králové

³Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN a LF UK Hradec Králové

SOUHRN

Cíl práce: Periprotetické infekce jsou závažnou komplikací totálních endoprotéz (TEP) kyčelního a kolenního kloubu. Součástí komplexního terapeutického přístupu v rámci dvojdobé reimplantace je použití spacerů (dočasné kloubní náhrady) s obsahem antibiotik. Cílem této práce bylo zhodnotit bakteriologické nálezy u vybraných pacientů s periprotetickou infekcí, u kterých byl použit komerčně připravený spacer s gentamicinem.

Materiál a metodika: V letech 2008–2012 byl použit u 24 pacientů při ošetření infekce kloubní náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu – v rámci dvojdobé reimplantace – ready-made cementový spacer s gentamicinem. K mikrobiologickému vyšetření byly z první revize odeslány všechny komponenty endoprotézy a vzorky periprotetické tkáně, v druhé době pak spacer a vzorky okolní tkáně. U šesti pacientů se zavedeným spacerem kolenního kloubu byla měřena hladina gentamicinu v kloubní tekutině. Pacienti byli následně pravidelně sledováni.

Výsledky: Výsledkem bakteriologického vyšetření byl kulturační průkaz agens v 22 případech z 24 (92 %). Nejčastěji byly vykultivovány koaguláza-negativní stafylokoky, dále byl izolován *Staphylococcus aureus*, korynebakterie, anaerobní bakterie a *Salmonella* Enteritidis, citlivých ke gentami-

cinu bylo 19 z 25 prokázaných agens (76 %). Kulturační vyšetření spacerů bylo pozitivní u dvou pacientů, vykultivovány byly koaguláza-negativní stafylokoky, v obou případech rezistentní ke gentamicinu. Po dobu sledování (minimálně 2 roky) pacientů nedošlo u žádného z nich k rozvoji další periprotetické infekce.

Závěr: Úspěšnost reimplantací TEP kyčelního a kolenního kloubu ve dvojdobém rytmu s užitím ready-made spacerů s gentamicinem byla v našem souboru 100 %, po dobu minimálně dvou let nedošlo v našem souboru pacientů k zaznamenání dalšího periprotetického infektu. Z hodnocení nálezů bakteriologického vyšetření našeho souboru vyplývá, že ready-made spacer s gentamicinem pokrývá pouze 76 % spektra původců. Řešením by bylo použití spaceru nasyceného kombinací vankomycinu a gentamicinu, které by zajistilo antimikrobiální působení vůči všem vykultivovaným agens.

KLÍČOVÁ SLOVA

totální endoprotéza kyčelního kloubu – totální endoprotéza kolenního kloubu – infekce kloubní náhrady – dvojdobá reimplantace – spacer s gentamicinem

ABSTRACT

Proček T., Ryšková L., Kučera T., Šrot J., Šponer P., Gallo J., Plíšková L.: Evaluation of the importance of a ready-made, gentamicin-impregnated spacer in relation to bacteriological findings in patients with periprosthetic joint infections

Background: Periprosthetic infection is a serious complication in total hip and knee arthroplasty. The complex therapeutic approach within two-stage reimplantation includes the use of antibiotic-impregnated spacers (temporary joint replacements). The aim of this paper was to evaluate bacteriological findings in selected patients with periprosthetic infection in whom a ready-made gentamicin-impregnated spacer was used to treat the infection.

Materials and methods: Between 2008 and 2012, a ready-made, gentamicin-impregnated cement spacer was used in 24 patients to treat periprosthetic hip or knee infection within

two-stage reimplantation. All components of the prosthesis and periprosthetic tissue samples were sent for microbiological examination at the first revision surgery, while at the second revision surgery, the spacer and surrounding tissue samples were sent in. In six patients with an inserted knee spacer, the level of gentamicin in the joint fluid was measured. Subsequently, the patients were regularly monitored.

Results: Twenty-two (92%) of 24 patients were bacteriologically positive by culture. The most commonly detected causative agents were coagulase-negative staphylococci. Other isolates were *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, anaerobic bacteria, and *Salmonella* serotype Enteritidis. Nineteen (76%) of 25 primary pathogens were gentamicin sensitive. Spacers from two patients were culture positive for coagulase-negative staphylococci that tested resistant to gentamicin. During the follow-up of at least two years, none of the patients developed another periprosthetic infection.

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

Conclusion: The success rate of two-stage-reimplantation total hip and knee arthroplasty using ready-made, gentamicin-impregnated spacers was 100 % in our cohort of patients; no other periprosthetic infection was reported during the follow-up of at least two years. From the bacteriological results, it appears that the ready-made, gentamicin-impregnated spacer only covers 76 % of the range of the causative agents. The solution would be to use a spacer impregnated with a combination of vanco-

mycin and gentamicin that would be effective against all cultured species.

KEYWORDS

total hip arthroplasty – total knee arthroplasty – periprosthetic joint infection – two-stage reimplantation – gentamicin-impregnated spacer

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 63, 2014, č. 2, s. 142–148

ÚVOD

Periprotetické infekce neboli infekce kloubní náhrady (IKN) jsou způsobeny infikováním povrchu endoprotézy bakteriemi a jejich množением. Tento infekční proces současně poškozuje okolní tkáň a působí pacientovi obtíže, které vyústí až k nutnosti chirurgické revize. Aktuální odhady prevalence IKN se pohybují u náhrady kyčelního kloubu mezi 0,5 až 3 %, u náhrady kolenního kloubu mezi 1 až 5 %. Infekční komplikace totálních endoprotéz (TEP) kyčelního a kolenního kloubu tudíž představují závažnou a diskutovanou problematiku jak z hlediska medicínského, tak ekonomického [1, 2, 3]. U většiny infekcí kloubních náhrad je nutné vyjmout infikovaný implantát a provést radikální debridement infikovaných a nekrotických tkání.

Dlouhou dobu se diskutuje o tom, jestli je možné ve stejné době – po kompletním přerouškování pacienta a výměně nástrojů – přistoupit k reimplantaci definitivní protézy (tzv. jednodobá reimplantace), anebo je lepší osadit prostor po vyjmutí kloubní náhrady cementovým spacerem a v druhé době pak přistoupit k reimplantaci (tzv. dvoudobá reimplantace). Metaanalýzy studií naznačují, že dvoudobá operace je univerzálnějším a o něco spolehlivějším výkonem ve srovnání s jednodobým postupem. U dvoudobé reimplantace se nejdříve odstraní implantát a okolní infikované tkáň. Vzorky odebraného materiálu včetně extrahovaných částí kloubní náhrady se zasílají k mikrobiologickému vyšetření, s cílem prokázat etiologické agens. Poté následuje terapie antibiotiky po dobu minimálně 6 týdnů a průběžná kontrola úspěšnosti léčby na základě klinických, laboratorních a zobrazovacích metod. V druhé době se pak přistupuje k reimplantaci do relativně bezpečného terénu [1, 2, 4].

I přes tato opatření patří revizní operace mezi velmi rizikové s ohledem na možnou recidivu infektu. Mezi současné snahy proto patří inovace revizních postupů o další kroky, které mohou riziko infektu snížit. Garvin a Hanssen zpracovali data z 29 prací a zjistili, že samotná dvoustupňová reimplantace bez použití cementu nasyceného antibiotiky měla terapeutický úspěch v 82 %, při jejich použití se úspěšnost eradikace infekce zvýšila na 91 % [5]. Léčba periprotetických infekcí lokálními nosiči antibiotik umožňuje dosáhnout místně vysoké koncentrace antibiotik, které několikanásobně převyšují minimální inhibiční koncentrace (MIC) případných patogenních agens. Antibiotikum pak může působit jak na planktonické formy bakterií, tak i na bakterie ve formě biofilmu. Slibnou metodou je použití tzv. spacerů (výplně dutiny vzniklé po extrakci implantátu) s obsahem antibiotik. Spacerů představují nosiče antibiotik, ze kterých dochází k jejich lokálnímu uvolňování v koncentraci vyšší, než by bylo možné dosáhnout systémovým podáním, a také mají funkci mechanickou – vyplní dutinu po odstranění protézy mezi první a druhou operační dobou, čímž umožní zachovat

délku končetiny, případně dovolí pohyb kloubu v určitém rozsahu a zabrání vrůstání vazivové tkáně do kloubu [6, 7, 8, 9]. Dříve se začaly používat tzv. hand-made spacers, které se připravují peroperačně přímo na sále smícháním zvoleného antibiotika a kostního polymethylmetakrylátového cementu. Antibiotické vlastnosti hand-made spacerů jsou však nekonstantní, závislé na technice výroby, např. způsobu míchání a vzniklé konzistenci cementu. Nevýhodou je rovněž možnost jejich luxace nebo eroze kosti při ne zcela hladkém povrchu. Tato rizika jsou eliminována firemně vyráběnými spacery, tzv. ready-made, které mají tvar podobný endoprotéze [10, 11, 12].

Peroperačně se k cementu přidávají různá antibiotika. Obecně by měla být termostabilní, protože polymerizace cementu je exotermická reakce, při které se uvolňuje teplo. Také by tato antibiotika měla být rozpustná ve vodě, aby mohlo docházet k uvolňování antibiotika do okolní tkáně. Nejčastěji se používá tobramycin, gentamicin, vankomycin a některé cefalosporiny [6, 13, 14]. Zvolené antibiotikum by mělo pokrýt co nejširší spektrum možných patogenů, což u periprotetických infekcí tvoří především grampozitivní bakterie – *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negativní stafylokoky. U pacientů se známým původcem IKN je při výrobě hand-made spaceru možné zvolit antibiotikum k nasycení cementu cíleně, u komerčně připravených spacerů tato možnost chybí. Otázkou tedy zůstává, zda komerčně připravené spacers obsahující konkrétní antibiotikum s jeho předem daným obsahem vyhovují požadavkům konkrétního pacienta [11, 15].

Cílem této práce bylo u vybraných pacientů s infekcí kloubní náhrady, u kterých byl použit komerčně připravený spacer s gentamicinem, zhodnotit kultivovaná etiologická agens a jejich citlivost ke gentamicinu obsaženém ve spaceru, dále pak vyhodnotit bakteriální nálezy z extrahovaných ready-made spacerů a úspěšnost operační revize.

MATERIÁL A METODIKA

V období mezi lednem 2008 a červnem 2012 byl na Ortopedické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové použit u 24 pacientů (10 mužů a 14 žen) k ošetření periprotetické infekce v oblasti kyčle a kolena v rámci dvoudobé reimplantace cementový ready-made spacer s gentamicinem (Synicem®, produkt francouzské firmy Synimed). Do studie byli náhodně zařazeni pacienti s prokázanou periprotetickou infekcí, kteří zároveň splňovali kritéria implantace ready-made spaceru. Diagnóza IKN byla založena na známkách periprotetické infekce, a to klinických (bolest, zvýšená teplota, lokální známky infekce), laboratorních (CRP, FW, leukocytóza, přítomnost zánětlivého výpotku) a radiologických (patologická osteolýza v okolí

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

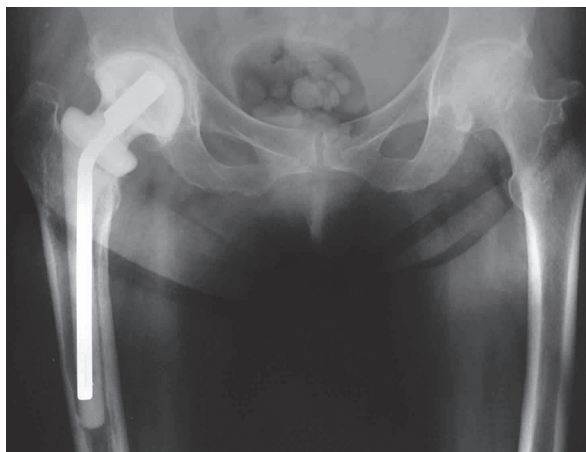
Tabulka 1. Patogenetická klasifikace infekcí kloubních náhrad
Table 1. Pathogenetic classification of priprosthetic joint infections

Značení	Typ infekce	Popis
I. typ	akutní časná pooperační infekce	projeví se do 3 měsíců od operace, bývá vyvolána patogenem s vysokou virulencí
II. typ	chronická infekce	projeví se do 6–24 měsíců od operace bolestmi, zhoršováním funkce, bývá způsobena méně virulentními patogeny
III. typ	hematogenní infekce	může se projevit kdykoliv, rozhodující je souběh s klinicky významným zdrojem bakteriémie
IV. typ	pozitivní peroperační kultivace	diagnóza je stanovena pouze na základě pozitivních kultivací, je spornou částí klasifikace, protože postrádá klinické známky infekčního zánětu
V. typ	přímé rozšíření infekce z okolí	může vzniknout kdykoliv po operaci, určující je přítomnost infekčního ložiska v okolí operovaného kloubu
VI. typ	recidiva infekce	jde o opětovné vzplanutí původní infekce nebo o novou infekci v místě předchozího infekčního zánětu

TEP, uvolnění implantátu). Infekce byla klasifikována podle nejčastěji používané koncepce infekcí kloubních náhrad Marka B. Coventryho z Mayo kliniky, uvedeno v tabulce 1 [16]. V našem souboru byli 4 pacienti s I. typem (akutní pooperační infekce), 14 pacientů s II. typem (chronická infekce), 5 pacientů s III. typem (hematogenní infekce) a 1 pacient s V. typem infekce (přímé rozšíření infekce z okolí). Průměrný věk pacientů byl při implantaci spaceru 65,3 roku (věkové rozmezí 46–83; medián 62,5 roku). Kritériem pro implantaci spaceru byla pacientova schopnost spolupracovat a vertikalizovat, dále stabilita kostního lůžka acetabula a trochanterické oblasti, suficientní pelvifemorální svalstvo a snášenlivost gentamicinu.

Ready-made spacer

Ve studii byly použity spacers vyrobené z vysoce porózního kostního polymethylmetakrylátového cementu impregnovaného gentamicinem – Syncem® (obr. 1 a 2). Kyčelní spacer obsahuje 2,12 g gentamicinu, obsah gentamicinu v kolenním spaceru je 3,38 g. Podle výrobce spacers Syncem® vykazují bifázický profil uvolňování antibiotika – po iniciálním uvolnění vysokých koncentrací (koncentrační vrchol je mezi 24–48 hodinami) následuje fáze nižšího, postupného uvolňování antibiotika do okolí spaceru. Spacers kyčelního kloubu a kolenního kloubu jsou z mechanického hlediska navrženy tak, aby vydržely in situ minimálně 6 měsíců [9].



Obr. 1. Rentgenový snímek implantovaného ready-made spaceru kyčelního kloubu
 Významnou výhodou je zachování délky končetiny.
Fig 1. An X-ray of an implanted ready-made total hip spacer, having the advantage of preserving limb length

Operace

U všech pacientů byl tedy zvolen postup dvojdobé reimplantace s využitím spaceru jako výplně místa vzniklého po extrakci endoprotézy mezi první a druhou operační dobou. V první době byl extrahován infikovaný implantát a bylo provedeno rozsáhlé debridement infekčním zánětem postižené či nekrotické tkáně.

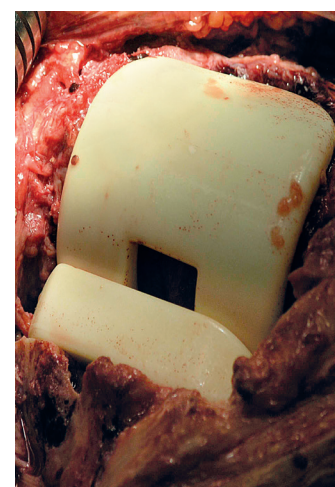
K mikrobiologickému vyšetření byly odeslány všechny komponenty endoprotézy a minimálně čtyři vzorky periprotetické tkáně (odběry z kloubního pseudopouzdra a obou kostních konců původního kloubu). Pokud byl přítomen výpotek, odesílal se rovněž k mikrobiologickému vyšetření.

Po vyčištění kostního lůžka a měkkých tkání byl proveden výplach koncentrovaným roztokem Betadine. Do takto připraveného terénu byl implantován výše popsaný „ready-made“ spacer, který se u kyčelních kloubů doplnil cementovým límcem k zajištění rotační stability (použitý cement – Palacos® R + G, Heraeus, Německo). Peroperačně byl zaveden jeden Redonův drén, který se ponechával v místě po dva pooperační dny.

Ihned po odebrání vzorků na mikrobiologické vyšetření byla zahájena intravenózní antibiotická terapie. Empiricky se volila kombinace oxacilin s gentamicinem, v případech, kdy už bylo etiologické agens známo, se podávala cílená antibiotická terapie. Celková doba parenterálního podávání antibiotik byla dva týdny, dále následovala perorální léčba čtyři až šest týdnů s cílem překlenout období normalizace laboratorních známek zánětu alespoň o tři týdny.

Rehabilitace operovaných pacientů a nácvik chůze se zahajoval v první pooperační den. Zátěž operované končetiny byla až do reimplantace limitovaná, maximálně do hmotnosti operované končetiny.

K reimplantaci nové TEP se přistoupilo ve chvíli, kdy měl pacient opakovaně negativní laboratorní markery zánětu (FW, CRP) a negativní klinický nále (chybění známek zá-



Obr. 2. Peroperační snímek implantovaného kolenního spaceru Syncem®
Fig 2. Perioperative photo of an implanted Syncem® knee spacer

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

nětu), nejdříve však za 3 měsíce od implantace spaceru. Interval mezi první a druhou dobou byl průměrně 14 týdnů (12–20 týdnů).

Ve druhé době (při reimplantaci TEP) byl na mikrobiologické vyšetření odeslán extrahovaný spacer uložený do sterilních rukavic a sterilního boxu. Pečlivě jsme dbali na to, aby při odběru anebo transportu nemohlo dojít ke kontaminaci vzorků.

Pacienti byli po operaci pravidelně sledováni v endoprotetické poradně po dobu 24 měsíců až 6 let (medián 40 měsíců).

Bakteriologické vyšetření vzorků odebraných v první a druhé době chirurgické revize

K bakteriologickému vyšetření byly z první revize odeslány extrahované komponenty endoprotézy a vzorky periprotetické tkáně, z druhé revize se k vyšetření zaslal extrahovaný spacer.

Materiál byl zpracován v laboratoři Ústavu klinické mikrobiologie FN a LF UK Hradec Králové (dále jen ÚKM) okamžitě po přijetí. Zpracování probíhalo v laminárním boxu. Tkáně z okolí infikovaného kloubu byly před naočkováním kultivačních médií homogenizovány, extrahované komponenty kloubních náhrad a spacery byly zpracovány sonikační metodou v ultrazvukové lázni po dobu 5 minut – podle metody publikované autory Pilnáček a Běbrová [17]. Sonikát (fyziologický roztok, do kterého se uvolnily případné mikroorganismy z biofilmu na povrchu umělého materiálu), tkáně a tekutiny byly očkované na sadu kultivačních médií zvolených tak, aby byl umožněn průkaz pravděpodobných etiologických agens. Použita byla následující kultivační média: krevní agar, modifikovaný čokoládový agar, MacConkeyův agar, Schaedlerův agar pro záchyt anaerobních mikroorganismů, Sabouraudův agar pro záchyt kvasinek, játrový bujón a hemokultivační lahvičky BD BACTEC® Anaerobic.

Kultivační média byla inkubována při 37 °C v aerobním i anaerobním prostředí po dobu 10 dnů. Hemokultivační lahvičky byly vloženy do poloautomatického hemokultivačního přístroje BACTEC®. V případě pozitivního kultivačního nálezu byl izolát následně identifikován pomocí bakteriologických identifikačních metod (barvení podle Grama, produkce plazmakoagulázy, VITEK identifikační testy pro podrobnou identifikaci grampozitivních, gramnegativních a anaerobních bakterií) a byla stanovena jeho citlivost k antibiotikům – metodou kvalitativní (diskový difuzní test) a kvantitativní (mikrodiluční metoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací nebo pomocí E-testu, proužku nasyceného antibiotikem v koncentračním gradientu). V případech, kdy běžnou kultivací nebyl původce infekce zjištěn, bylo vyšetření doplněno o průkaz bakteriální DNA metodou PCR (použity primery z oblasti 16SrRNA, která je společná všem bakteriím). V případě pozitivního nálezu bakteriální DNA může být druh bakterie určen sekvenční analýzou. 16SrRNA PCR je úmyslně nastavena na nižší citlivost než specifické průkazy DNA jednotlivých bakterií z důvodu záchytu možné bakteriální kontaminace.

Měření hladin gentamicinu

Pacienti, u kterých jsme měřili hladiny gentamicinu, byli vybráni do studie podle následujících kritérií: compliance, souhlas s opakovanou punkcí kolenního kloubu a souhlas se zasláním vzorků punktátu do laboratoře na zpracování měřených parametrů. Celkem se podařilo do studie zařadit šest pacientů se zavedeným spacerem kolenního kloubu, u kterých byla měřena hladina gentamicinu v kloubní tekutině.

První měření se prováděla z tekutiny odebrané z drénu 24 a 48 hodin po operaci. Další vzorky byly získány punkcí kolenního kloubu 5. a 12. pooperační den. Kvantitativní stanovení hladiny gentamicinu bylo provedeno metodou fluorescenční-polarizační imunoanalýzy na přístroji Integra 400 Plus analyzér (Roche Diagnostics GmbH) v laboratoři Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN a LF UK Hradec Králové (ÚKBD).

VÝSLEDKY

Výsledkem bakteriologického vyšetření bylo vykultivování možného etiologického agens v 22 případech z 24 (92 %), z toho ve třech případech byly vykultivovány dvě bakterie (tab. 2). Nejčastějším původcem kloubní infekce byly stafylokoky – 4krát byl prokázán *Staphylococcus aureus*, v 10 případech bylo vykultivováno celkem 13 koaguláza-negativních stafylokoků (třikrát v rámci duální infekce), jednalo se o druhy *Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*. Mezi další vykultivované patogeny patřily korynebakterie a anaerobní bakterie – propionibakteria a peptostreptokoky. V jednom případě byla vykultivována i *Salmonella* Enteritidis.

U dvou pacientů (8 %) se původce infekce určit nepodařilo. V prvním případě se jednalo o pacienta, který k nám byl přeložen z jiného pracoviště a už týden před překladem dostával parenterálně antibiotika, aniž by došlo k odběru materiálu ke kultivaci. Druhý pacient byl primárně operovaný na našem pracovišti. Výsledek kultivace byl negativní, přestože mu byla nasazena antibiotika až po odběrech vzorků na mikrobiologické vyšetření. V těchto případech, kdy běžnou kultivací nebyl zjištěn původce infekce, bylo spektrum vyšetření rozšířeno o průkaz bakteriální DNA metodou PCR. V obou případech bylo prokázáno pouze malé množství bakteriální DNA, které už se vzhledem k nízké kvantitě nepodařilo sekvenční analýzou dále specifikovat.

U všech vykultivovaných patogenů byly provedeny testy ke zjištění jejich citlivosti k antibiotikům. Devatenáct z pětadvaceti vykultivovaných možných etiologických agens (všechny kmeny stafylokoků, korynebakteria, *Salmonella* Enteritidis) bylo citlivých ke gentamicinu (76 %), zbylých šest původců tvořila skupina anaerobních bakterií, které se považují vůči gentamicinu za primárně rezistentní.

Při kultivačním vyšetření spacerů extrahovaných v druhé době nebylo v žádném případě vykultivováno původní agens – ani ze skupiny bakterií citlivých ke gentamicinu, ani ze skupiny bakterií ke gentamicinu rezistentních. U dvou pacientů však byly ze spaceru vykultivovány koaguláza-negativní stafylokoky, v obou případech rezistentní ke gentamicinu.

Délka sledování pacientů našeho souboru se pohybovala v rozmezí 24 měsíců až 6 let (medián 40 měsíců). Během této doby nedošlo u žádného z pacientů k rozvoji nové periprotetické infekce, ani k recidivě té původní.

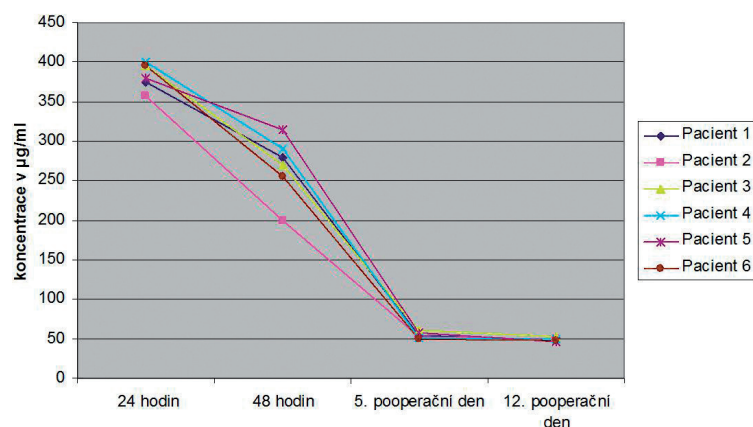
Výsledky měření gentamicinu uvolňovaného ze spaceru do kloubní tekutiny ukazují, že podle očekávání nejvyšší hladiny byly naměřeny za 24 hod. a v dalších dnech došlo k jejich postupnému snižování, po 12 dnech byly hladiny gentamicinu stále u všech 6 pacientů měřitelné (graf 1). Hladiny naměřené v úvodním měření dosahovaly průměrně hodnoty 395 µg/ml, což několikanásobně převyšuje MIC citlivých kmenů. Po 12 dnech od implantace spaceru byly hladiny průměrně 48 µg/ml, stále ještě vysoko nad MIC citlivých kmenů.

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

Tabulka 2. Soubor pacientů a výsledky kultivačního vyšetření**Table 2.** A cohort of patients with culture results

Pacient, pohlaví, věk	Výkon	Typ infekce	Výsledek kultivace z místa výkonu	MIC µg/l		Výsledek kultivace z povrchu spaceru
				Gentamicin	Vankomycin	
Muž, 83 r	THP	II. typ	<i>St. epidermidis</i>	C - ≤ 0,25	C - 1	negativní
Žena, 80 r	TKP	II. typ	<i>St. epidermidis</i>	C - 0,5	C - 2	negativní
Muž, 79 r	THP	II. typ	<i>St. hominis</i>	C	C - 1	negativní
Muž, 79 r	THP	III. typ	<i>Salmonella enteritidis</i>	C - ≤ 0,25	R	<i>St. haemolyticus</i> GEN - R, MIC >32 µg/ml
Žena, 74 r	THP	I. typ	<i>St. lugdunensis</i>	C - ≤ 0,25	C - 0,5	negativní
Žena, 72 r	TKP	II. typ	<i>Corynebacterium striatum</i>	C - 0,5	C - 2	negativní
Žena, 71 r	TKP	II. typ	neprokázán			<i>St. epidermidis</i> GEN - R, MIC >32 µg/ml
Žena, 70 r	TKP	III. typ	<i>Peptostreptococcus sp.</i>	R	C - 0,25	negativní
Žena, 70 r	TKP	II. typ	neprokázán			negativní
Žena, 66 r	THP	II. typ	<i>St. epidermidis</i> I. <i>St. epidermidis</i> II.	C - ≤ 0,25 C - 0,5	C - 0,5 C - 0,5	negativní
Žena, 63 r	TKP	II. typ	<i>St. epidermidis</i>	C - ≤ 0,25	C - 1	negativní
Muž, 62 r	THP	II. typ	<i>St. epidermidis</i>	C - ≤ 0,25	C - 2	negativní
Žena, 62 r	THP	II. typ	<i>St. epidermidis</i> <i>St. hominis</i>	C - ≤ 0,25 C - 0,5	C - 2 C - 2	negativní
Muž, 58 r	TKP	II. typ	<i>Corynebacterium jeikeum</i>	C - 0,5	C - 2	negativní
Muž, 61 r	TKP	III. typ	<i>Parvimonas micra</i>	R	C - 0,12	negativní
Muž, 57 r	THP	I. typ	<i>St. aureus</i>	C - ≤ 0,25	C - 1	negativní
Muž, 58 r	TKP	II. typ	<i>St. epidermidis</i>	C - 0,5	C - 2	negativní
Muž, 58 r	THP	II. typ	<i>St. epidermidis</i> I. <i>St. epidermidis</i> II.	C - ≤ 0,25 C - 1	C - 1 C - 1	negativní
Žena, 56 r	THP	V. typ	<i>St. aureus</i>	C - ≤ 0,25	C - 1	negativní
Žena, 56 r	THP	II. typ	<i>Propionibacterium acnes</i>	R	C - 0,38	negativní
Muž, 52 r	THP	III. typ	<i>Finegoldia magna</i>	R	C - 0,75	negativní
Žena, 52 r	THP	III. typ	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	R	C - 0,12	negativní
Žena, 46 r	TKP	I. typ	<i>St. aureus</i>	C - ≤ 0,25	C - 1	negativní
Žena, 83 r	TKP	I. typ	<i>St. aureus</i>	C - ≤ 0,25	C - 1	negativní

Vysvětlivky: MIC: minimální inhibiční koncentrace, THP – totální endoprotéza kyčle, TKP – totální endoprotéza kolene, r – roků, GEN – gentamicin, C – citlivý, R – rezistentní



Graf 1. Výsledky měření hladin gentamicinu v kloubní tekutině
Fig 1. Joint fluid gentamicin levels

DISKUSE

Nejrozšířenější metodou léčby infekcí kloubních náhrad je dvoudobá reimplantace. Je ale také známo, že riziko rozvoje infektu je v už jednou revidovaném kloubu vyšší než u primární implantace a s každou další revizí vzrůstá [18]. Toto riziko se v jednotlivých studiích liší, ale průměrně se pohybuje u první reimplantace kyčelního kloubu okolo 7,4 % a u první reimplantace kolenního kloubu okolo 11 % [13]. Bylo prezentováno, že toto riziko rozvoje infekce kloubní náhrady je sníženo, pokud se systémové podání antibiotik kombinuje s lokálním podáním. Spacery jsou výhodné z důvodu vyplnění dutiny po extrakci infikovaných komponent kloubní protézy a zároveň slouží jako nosiče antibiotik. Problémem by mohlo být antibiotikum použité při výrobě spaceru s ohledem na spektrum pokrytých patogenů.

V našem souboru pacientů se nám podařilo prokázat možné etiologické agens u 22 z 24 pacientů, což je v souladu s recentní literaturou, kde se uvádí 10–30 % neobjasněných případů v závislosti na použitých metodách [19]. PCR vyšetření si své místo v diagnostice IKN zatím spíše hledá, většinou se nepoužívá rutinně. Tato metoda je spojena sice s vysokou senzitivitou, ale také s falešnou pozitivitou vzorků a problémy s interpretací [20]. Slibné se zdá její uplatnění v diagnostice kostních

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

infektů, kde už došlo k zahájení antibiotické terapie. Na našem pracovišti se používá cíleně jen k vyšetření kultivačně negativních vzorků. U uvedených dvou případů kultivačně neprokázaných infekcí bohužel nedokázala etiologické agens také objasnit, pravděpodobně pro nízkou kvantitu DNA.

Mezi etiologickými agens se v našem souboru vyskytovaly především grampozitivní bakterie, nejčastěji z nich pak stafylokoky, korynebakteria, propionibakteria. Pouze u jednoho pacienta jsme izolovali bakterii *Salmonella* Enteritidis jako zástupce gramnegativních mikroorganismů. Nález konkrétních agens většinou odpovídal typu infekce tak, jak je to popisováno v literatuře – *Staphylococcus aureus* byl jako patogen prokázán většinou u časných nebo hematogenních infekcí, naopak koaguláza-negativní stafylokoky, korynebakteria a propionibakteria jako méně virulentní bakterie, součást běžné kožní mikroflóry, pak byly izolovány u případů pozdní chronické infekce [21]. Zachytili jsme také agens infikující kloubní protézu hematogenní cestou – z primárního infekčního ložiska. Ve třech případech (12,5%) byla prokázána polymikrobiální infekce, podobné procento jako v práci Galla [22], kde ji prokázali v 14,3%.

U izolovaných agens jsme analyzovali jejich citlivost ke gentamicinu. Aminoglykosidy jsou baktericidní antibiotika inhibující bakteriální proteosyntézu ireverzibilní vazbou na 30S ribosomální podjednotku. Cílové místo aminoglykosidů je tedy umístěno intracelulárně a je nutný průnik antibiotika do buňky, tento proces je aerobní. Aminoglykosidy v anaerobním prostředí nemohou dosáhnout svého cílového místa, a proto jsou neúčinné vůči anaerobním bakteriím [23]. V našem souboru 25 izolovaných etiologických bylo 6 anaerobních bakterií – peptostreptokoky a propionibakteria, které se považují za primárně rezistentní vůči gentamicinu. Všechny tyto anaerobní izoláty však byly citlivé k vankomycinu, tudíž použití spaceru obsahujícího vankomycin a gentamicin současně by přineslo výhodu antimikrobiálního působení vůči všem vykultivovaným agens.

Uvolňování antibiotik z povrchu cementového spaceru in vivo by se mělo podobat uvolňování in vitro. Avšak reálná situace je vždy výrazně komplexnější a v in vitro modelech jsme se jí zatím pouze přiblížili. Vliv mají nejen odlišné reologické podmínky, ale také biologicky a biochemicky aktivní molekuly. Podle výrobce se ze spaceru Synicem® během prvních 24–48 hodin uvolňují vysoké koncentrace gentamicinu, které se v následujících dnech a týdnech výrazně snižují. To odpovídá naší koncentrační křivce (graf 1), kterou jsme vytvořili na základě stanovení koncentrace gentamicinu v odpadu z kloubu, respektive z kloubního aspirátu stejně jako ve většině recentních prací hodnotících uvolňování antibiotik z kostního cementu [8, 14]. Pozoruhodné je, že Mutimer et al. [8] zjistili v kloubní tekutině odebírané při reimplantaci TEP kolena, kdy medián času mezi první a druhou operací byl 99 dnů, hladiny gentamicinu okolo 0,46 mg/l, což jsou stále ještě inhibiční koncentrace u citlivých bakterií.

K reimplantaci definitivní protézy se u dvoustupňové revize přistupuje po určitém mezdobí, které slouží k terapii infektu antibiotiky a obnově tkáňové integrity po proběhlé infekci. K ověření úzdravy a bezinfekčnosti kloubního prostoru máme k dispozici tradiční metody k identifikaci zánětu (klinické vyšetření, laboratorní vyšetření), avšak jejich spolehlivost je podle některých prací před reimplantací nižší [24]. V této souvislosti se jeví vícečetné tkáňové odběry a vzorky z povrchu spaceru jako velmi praktické, i když výsledky jsou známy až po operaci. Jsou týmy, které přinášejí rutinních kultivací při reimplantaci finální protézy zpochybňují poukazem na jejich nízkou užitečnost. Například Bejon et al. [18] uvádí 14% pozitivních kultivací z rutinních odběrů prováděných při reimplantaci TEP. Tyto nálezy však – stejně jako v práci Ouředníka [15], který uvádí kultivační nález u 20 z 50 extrahovaných spacerů, rozhodně nepodmiňovaly selhání terapeutického postupu. Kultivační vy-

šetření spacerů extrahovaných v druhé době – před implantací nové trvalé kloubní protézy – bylo v našem souboru pacientů pozitivní pouze ve dvou případech (8 %), přičemž kultivační vyšetření okolních tkání bylo negativní. Rozdíl v pozitivitě kultivačního vyšetření spaceru v naší práci a práci Ouředníka, při použití stejné sonikační metody, je poměrně vysoký (32 %). Tento rozdíl by se mohl vysvětlit tím, že v práci Ouředníka byly použity hand-made spacery vyrobené přímo na operačním sále, zatímco my jsme použili továrně vyráběné ready-made spacery, které umožňují zkrácení operačního času o dobu nutnou ke zhotovení spaceru na sále a tím i zkracují dobu možného zanesení bakterií do operačního pole.

U obou pacientů, u kterých byl kultivační záchyt ze spacerů, se nejednalo o původní agens. Vykultivovány byly koaguláza-negativní stafylokoky, v obou případech rezistentní ke gentamicinu. Hodnocení těchto nálezů je poměrně obtížné – mohlo se jednat o kontaminaci vzorků vzniklou při odběru materiálu nebo při jeho zpracování v laboratoři. Zároveň se však mohlo jednat o záchyt mikrobů, které kolonizovaly povrch spaceru už při implantaci v první době a jejich rezistence ke gentamicinu jim dovolila přežít až do extrakce spaceru. Je však zřejmé, že tyto mikroby nevyvolaly infekci okolních tkání, protože to by se pravděpodobně projevilo kultivačním záchytem stejného agens i z tkáně v okolí spaceru, eventuálně nakonec i recidivou kloubních obtíží, tyto však u pacientů pravidelně sledovaných v poradně pro kostní infekty nebyly ani u jednoho pacienta po dobu minimálně 2 let zaznamenány.

ZÁVĚR

Na celkovém úspěchu dvojdobé reimplantace se podílí komplexní přístup, tedy odstranění všech infikovaných a nekrotických hmot v kombinaci s implantací cementového spaceru a dlouhodobé podáváním adekvátních antibiotik. Úspěšnost reimplantaci TEP kyčle a kolena ve dvojdobém rytmu s užitím ready-made spacerů s gentamicinem byla v našem souboru 100%, protože po dobu minimálně dvou let nedošlo v našem souboru pacientů k zaznamenání dalšího periprotetického infektu. Zhodnocením nálezů bakteriologického vyšetření jsme zjistili, že ready-made spacer s gentamicinem pokrývá pouze 76% spektra námi prokázaných etiologických agens periprotetických infekcí v souboru našich pacientů. Řešením by bylo použití spaceru nasyceného kombinací vankomycinu a gentamicinu, které by zajistilo antimikrobiální působení vůči všem vykultivovaným agens.

Poděkování: Práce vznikla za podpory programu PRVOUK P 37/04, MZ ČR - RVO (FNHK, 00179906) a za Institucionální podpory MZ ČR č. IRVO-FNOL2013.

Literatura

- Jahoda D, Landor I, Pokorný D, Judl T, et al. Současné trendy v léčbě infikované aloplastiky. *Ortopedie*, 2011;5:179–185.
- Pignatti G, Nitta S, Rani N, Dallari D, et al. Two stage hip revision in periprosthetic infection: Results of 41 cases. *The Open Orthopaedics Journal*, 2010;4:193–200.
- Tsukuyama DT, Estrada R, Gustilo R. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg.*, 1996;78-4:512–523.
- Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *J Bone Jt Surg*, 2008;90(12):1580–1584.
- Garvin K, Hanssen A. Infection after total hip arthroplasty: Past, present and future. *J Bone Joint Surg*, 1995;77(10):1576–1588.
- Anagnostakos K, Furst O, Kelm J. Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: Current status. *Acta Orthop*, 2006;77(4):628–637.

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

7. Buchholz HW, Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. *Chirurg*, 1970;41:511-515.
8. Mutimer J, Gillespie G, Lovering AM, Porteous AJ. Measurements of in vivo intra-articular gentamicin levels from antibiotic loaded articulating spacers in revision total knee replacement. *The Knee*, 2009;16:39-41.
9. Baleani M, Traina F, Toni A. The Mechanical behaviour of pre-formed hip spacer. *Hip International*, 2003;13(3):159-162.
10. D'Angelo F, Negri L, Binda T, Zatti G et al. The use of a preformed spacer in two-stage revision of infected hip arthroplasties. *Musculoskeletal Surg*, 2011;10(5):12306-011.
11. D'Angelo F, Negri L, Zatti G, Grassi F. Two-stage revision surgery to treat an infected hip implant. A comparison between a custom-made spacer and a pre-formed one. *Chir Organi Mov*, 2005;90(3):271-279.
12. Leunig M, Chosa E, Speck M, Ganz R. A cement spacer for two-stage revision of infected implants of the hip joint. *Int Orthop*, 1998;22(4):209-214.
13. Gallo J, Smitzanský M, Radová L, Potomková J. Porovnání léčebných postupů používaných v terapii infekce kloubních náhrad kyčle a kolena. *Acta Chir Orthop Traum Čech*, 2009;76:302-309.
14. Gallo J, Bogdanová K, Šiller M, Švábová M et al. Mikrobiologické a farmakologické vlastnosti kostního cementu VancogenX. *Acta Chir Orthop Traum Čech*, 2013;80:69-79.
15. Ouředník J, Pilnáček J, Eliášová G. Bakteriální nálezy ze sonikovaných spacerů impregnovaných gentamycinem. *Ortopedie*, 2010;4:232-235.
16. Coventry M. Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am*, 1975;6(4):991-1003.
17. Pilnáček J, Běbrová E. Problémy v přístupu k infikované TEP a mikrobiologická diagnostika infikované TEP – sonikace. *Ortopedie*, 2011;4:162-168.
18. Bejon P, Berendt A, Atkins L, Green N et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: Predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother*, 2010;65:569-575.

19. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, et al. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*, 2012;35:932-934.
20. Gallo J, Raska M, Dendis M. Molecular diagnosis of prosthetic joint infection. A review of evidence. *Biomed Papers*, 2004;148(2):123-129.
21. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Marquill A, et al. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*, 2008;47:1403-1409.
22. Gallo J, Kolář M, Koukalová D, Sauer P, et al. Bakteriální původci periprotetických infekcí a možnosti jejich diagnostiky. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*, 2006;12:117-123.
23. Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ. *Antibiotic and Chemotherapy*. Ninth edition, Elsevier, 2010, 900 s, ISBN 978-0-7020-4064-1.
24. Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, et al. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res*, 2011;469(4):1002-1008.

Do redakce došlo dne 21. 2. 2014.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tomáš Proček

Ortopedická klinika FN a LF UK Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: tomas.procek@fnhk.cz



Infanrix hexa

MŮŽETE SE SPOLEHNOUT

Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkováných jedinců vyvolaná ochranná imunitní odpověď. Bezpečnost a účinnost u dětí starších 36 měsíců nebyla stanovena.

GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, Česká republika, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz

Infanrix hexa™ je ochranná známka skupiny firem GlaxoSmithKline.
© 2013 GlaxoSmithKline. Všechna práva vyhrazena.

gsk **aifo**
Asociace inovativního farmaceutického průmyslu

CZ/INF/003/14

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU: **NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Infanrix hexa, prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze v předpřipravené injekční stříkačce. Vakcína proti difterii (D), tetanu (T), pertusi (acelulární komponenta) (Pa), hepatitidě B (rDNA) (HBV), poliomyelitidě (inaktivovaná) (IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), (adsorbovaná). **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Po rekonstituci jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: *Diphtheriae* anatoxinum ne méně než 30 mezinárodních jednotek (IU), tetani anatoxinum ne méně než 40 mezinárodních jednotek (IU), pertussis anatoxinum 25 mikrogramů, haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramů, pertactinum 8 mikrogramů, antigenum tegininis hepatitidis B 10 mikrogramů, virus poliomyelitis (inaktivovaný) typus 1 (kmen Mahoney) 40 D jednotek antigenu, typus 2 (kmen MEF-1) 8 D jednotek antigenu, typus 3 (kmen Saukett) 32 D jednotek antigenu, *Haemophilus influenzae* typus b polysaccharidum 10 mikrogramů (polyribosylribitol phosphas) conjugata cum tetani anatoxinum jako nosným proteinem přibližně 25 mikrogramů, pomocné látky: hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) 0,5 miligramů Al³⁺, fosforečnan hlinitý (AlPO₄) 0,32 miligramů Al³⁺, bezvodá laktóza, chlorid sodný (NaCl), kultivační médium M 199 obsahující hlavně aminokyseliny, minerální soli a vitamíny, voda na injekci. **Indikace:** Infanrix hexa je určen pro základní očkování a přeočkování dětí proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b. **Dávkování a způsob podání:** Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) nebo dvou dávek (například ve 3. a 5. měsíci). Mezi jednotlivými dávkami musí být interval nejméně 1 měsíc. Jestliže je při narození podána první dávka vakcíny proti hepatitidě B, může být od věku 6 týdnů k podání dalších dávek vakcíny proti hepatitidě B použita vakcína Infanrix hexa. Pokud se druhá dávka vakcíny proti hepatitidě B podává před dosažením tohoto věku, je nutné použít monovalentní vakcínu proti hepatitidě B. Po očkování 2 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 3. a 5. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 11. až 13. měsícem věku dítěte. Po očkování 3 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání před 18. měsícem věku dítěte. Bezpečnost a účinnost vakcíny Infanrix hexa u dětí starších 36 měsíců nebyla stanovena. Infanrix hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Další dávky je vhodné podávat vždy do opačné končetiny, než byla podána předchozí dávka. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivé látky nebo na jakékoliv pomocné látky nebo na neomycin a polymyxin. Precitlivlost po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib. Infanrix hexa je kontraindikován u dětí, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie. V takových případech se musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti záškrtu-tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Infanrix hexa musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci. **Zvláštní upozornění:** Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsávaných reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převládá možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: teplota $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotenzní-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišiteln