

# Epidemiologické aspekty výskytu invazívnych pneumokokových infekcií a dopad celoplošného očkovania detí proti pneumokokom na Slovensku

MUDr. Mária Avdičová, PhD.<sup>1</sup>, Mgr. Katarína Francisciová<sup>1</sup>,  
doc. MUDr. Cyril Klement, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Alžbeta Donovalová<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici

<sup>2</sup> Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Rožňave

Invazívne pneumokokové infekcie (IPI) predstavujú dlhodobu tak zdravotný, ako aj ekonomický problém. Ohrozené sú nimi najmä deti do 5 rokov veku a starší dospelí. IPI sú sprevádzané vysokou úmrtnosťou, ktorá v priemere predstavuje hodnotu 11,5 %, u 0-ročných detí až 22,5 %. Okrem závažného dopadu IPI na zdravie populácie sa do popredia dostáva aj problém narastajúcej rezistencie pneumokokov na antibiotiká (ATB). Zavedenie pravidelného očkovania dočiat proti pneumokokom predstavuje vhodné preventívne opatrenie zamerané na zníženie incidencie IPI a tým nepriamo aj ovplyvnenie rezistencie na ATB. Už po jednoročnom používaní 7-valentnej vakcíny proti pneumokokom u dočiat došlo k signifikantnému zníženiu chorobnosti u 0-ročných detí zo 4,4 na 0,9/100 000 detí, čiže 5-násobne. Hodnotenie efektivity očkovania si bude vyžadovať zavedenie posilnenej surveillance IPI, jej dlhodobú realizáciu zahŕňajúcu i skvalitnenie laboratórnej diagnostiky pneumokokov vrátane ich sérotypizácie.

**Kľúčové slová:** invazívne pneumokokové infekcie, surveillance, incidencia, úmrtnosť, očkovanie.

## Epidemiological aspects of invasive pneumococcal diseases and the impact of wide national vaccination of children against pneumococci in Slovakia

Invasive pneumococcal diseases (IPD) represents significant public health as well as economic issue. Children under the age of 5 years and the elderly are in threat predominantly. Fatality of IPD is very high, 11,5 % in all age groups, 22,5 % in children under the age of 1 year. The increasing antibiotic resistance of pneumococci is very serious problem as well as health impact of IPD on the population. Regular vaccination of children against pneumococci represents suitable preventive measure how to decrease incidence of IPD and to influence ATB resistance indirectly. After 1 year vaccination programme by use of 7-valent pneumococcal vaccine with national coverage was possible to follow significant decreasing the incidence of IPD in children under 1 year from 4,4/100 000 to 0,9/100 000, it means 5 times decreasing. The evaluation of vaccination will require to improve surveillance IPD from long term view as well as of laboratory diagnostic including serotypization of pneumococci strains.

**Key words:** invasive pneumococcal diseases, surveillance, incidence, morbidity, vaccination.

Pediatr. prax. Supl. 2010; 11 (Supl. 3): 15–18

## Úvod

Invazívne i neinvazívne pneumokokové infekcie u detí predstavujú závažný verejno-zdravotnícky problém. *Streptococcus pneumoniae* (*S.P.*) je častou príčinou bakteriálnej pneumónie, meningitídy a sepsy. Odhaduje sa, že ročne umrie na následky týchto ochorení na celom svete približne milión detí. Medzi bežné ochorenia s menej závažnými klinickými príznakmi infekcie patrí otitis media, sinusitis a bronchitis. Ochorenia spôsobené *S.P.* majú okrem závažného klinického dopadu na zdravie detí aj výrazný ekonomický dosah vzhľadom na náklady spojené s liečbou. Okrem toho sa pneumokokové infekcie týkajú aj starších osôb. Choré deti a nosiči bývajú totiž závažným a často jediným prameňom nákazy pre staršie osoby žijúce v spoločnej domácnosti s deťmi. Pre ochranu dospelých je už dlhšie k dispozícii bezpečná a účinná polysacharidová vakcína pokrývajúca 23, t.j. cca 90 % najčastejších sérologických pô-

vodcov invazívnych pneumokokových infekcií v rozvinutých krajinách. Použitie tejto vakcíny je však limitované, podobne ako pri iných vakcínach typu kapsulárnych polysacharidových vakcín. Tento druh vakcíny je nedostatočne imunogénny u malých detí a imunodeficientných osôb. Tento fakt, ako aj narastajúci výskyt kmeňov *S.P.* rezistentných na antibiotiká viedol k snahám vyvinúť účinnejšiu vakcínu pre dočiat a malé deti. Táto snaha vyústila k príprave a v roku 2000 k uvedeniu na trh 7-valentnej pneumokokovej konjugovanej vakcíny. Táto bola v Európskej únii licencovaná v roku 2001. Vakcína pokrýva 80 – 89 % kmeňov *S.P.*, ktoré sa podieľajú na vzniku invazívnych pneumokokových infekcií u detí (11).

## Surveillance invazívnych pneumokokových infekcií

Invazívne pneumokokové infekcie patria do skupiny nákaz podliehajúcich v zmysle záko-

na NR SR č. 355/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia, Prílohy č. 5, povinnému hláseniu (12). Sú hlásené vo veľkej skupine bakteriálnych meningitíd (G 00 podľa MKCH a A 40), kde sa rozlišujú 4. premennou (G 00.1 – pneumokoková meningitída, A 40.3 – sepsa spôsobená *S.P.*). Za nákazy s vysokou dôležitosťou sú považované invazívne pneumokokové infekcie aj v krajinách EÚ. Preto boli tieto nákazy zaradené v zmysle rozhodnutia Európskej komisie medzi 50 nákaz, ktoré sú hlásené do Európskeho systému surveillance (The European Surveillance System – TESS-y) v rámci ECDC. Pre hlásenie týchto nákaz je platná štandardná definícia zverejnená v rozhodnutí Smernice 2002/253/ES, ktorým sa stanovujú definície ochorení pre oznamovanie prenosných chorôb do siete Spoločenstva na základe rozhodnutia Európskeho parlamentu a Rady č. 2119/98/ES. Ostatná verzia tohto rozhodnutia je zo dňa 28. 4. 2008 (9).

Pre hlásenie pneumokokových invazívnych infekcií platí nasledovná štandardná definícia:

- **klinické kritériá** – nie sú relevantné pre účely epidemiologického sledovania;
- **laboratórne kritériá** – aspoň jedno z týchto troch kritérií:
  - izolácia *S.P.* z prirodzene sterilného miesta,
  - dôkaz nukleovej kyseliny *S.P.* z prirodzene sterilného miesta,
  - izolácia antigénu *S.P.* z prirodzene sterilného miesta;
- **epidemiologické kritériá** – neuplatňujú sa. Klasifikácia prípadu ochorenia:
  - a) možný prípad ochorenia – neuplatňuje sa;
  - b) pravdepodobný prípad ochorenia – neuplatňuje sa;
  - c) potvrdený prípad ochorenia – každá osoba, ktorá spĺňa laboratórne kritériá.

Surveillance pneumokokových invazívnych infekcií na Slovensku sa vykonáva aktívne epidemiologickým vyšetrovaním v ohnisku nákazy. Je závislá od kvality hlásenia lekárov poskytujúcich zdravotnú starostlivosť, ktorá dlhodobo nie je vyčerpávajúca.

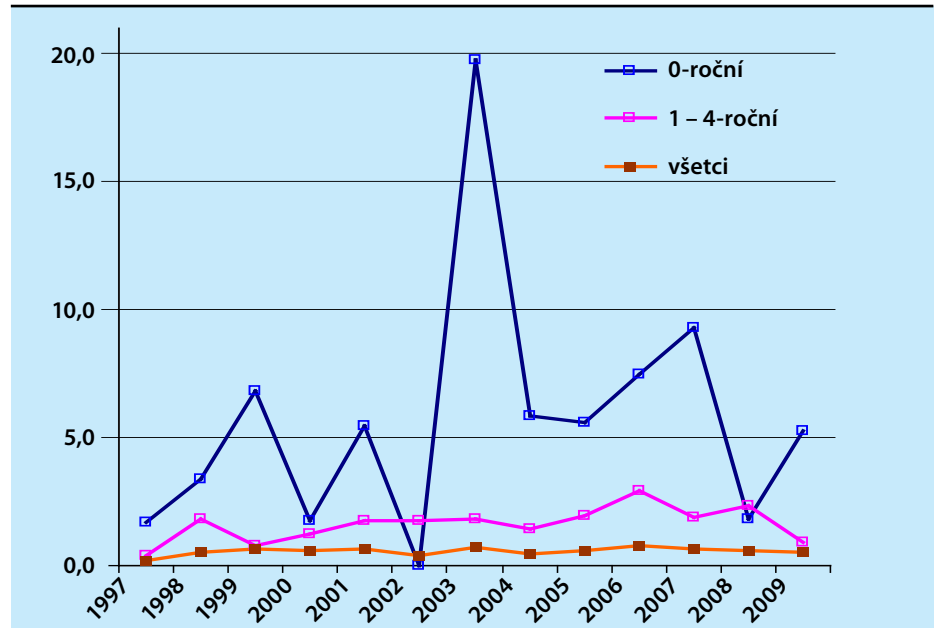
### Epidemiologická situácia vo výskyte IPI v SR pred a po zavedení očkovania proti pneumokokom

Epidemiologickú situáciu výskytu invazívnych pneumokokových infekcií možno podrobnejšie analyzovať od roku 1997, kedy bola do systému EPIS zavedená 4. premenná podľa MKCH 10, takže pri analýzach nebolo potrebné veľmi zložito analyzovať výskyt bakteriálnych meningitíd a sepsy podľa zadaného etiologického agens (4).

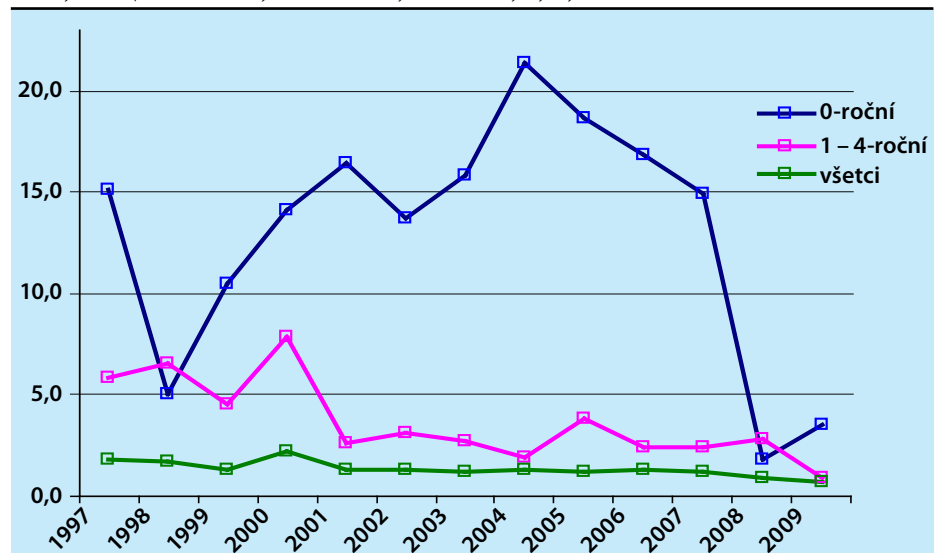
Z hľadiska vekovo-špecifckej chorobnosti bola táto, s výnimkou v roku 2002, najvyššia v skupine 0-ročných detí a 1 – 4-ročných detí. V období pred zavedením celoplošnej vakcinácie, t.j. v rokoch 1997 – 2007 bola priemerná chorobnosť 0-ročných detí 4,4/100 000, po zavedení povinného očkovania klesla na 0,9/100 000, t.j. dochádza takmer k 5-násobnému poklesu. Pokles je štatisticky významný na najvyššej hladine významnosti. Na chorobnosť 1 – 4-ročných detí toto očkovanie nemalo efekt, došlo k nesignifikantnému poklesu chorobnosti, čo zodpovedá faktu, že táto veková skupina nebola ešte celoplošne očkovaná (graf 1).

V skupine bakteriálnych meningitíd predstavujú dlhodobo veľkú časť nákaz bakteriálne meningitídy s neobjasneným etiologickým agens – 50 – 60 % ročne. Teoreticky možno predpokladať, že aj v tejto skupine nákaz sa nachádzajú neidentifikované invazívne pneumokokové infekcie. U 0-ročných detí došlo aj v tejto skupi-

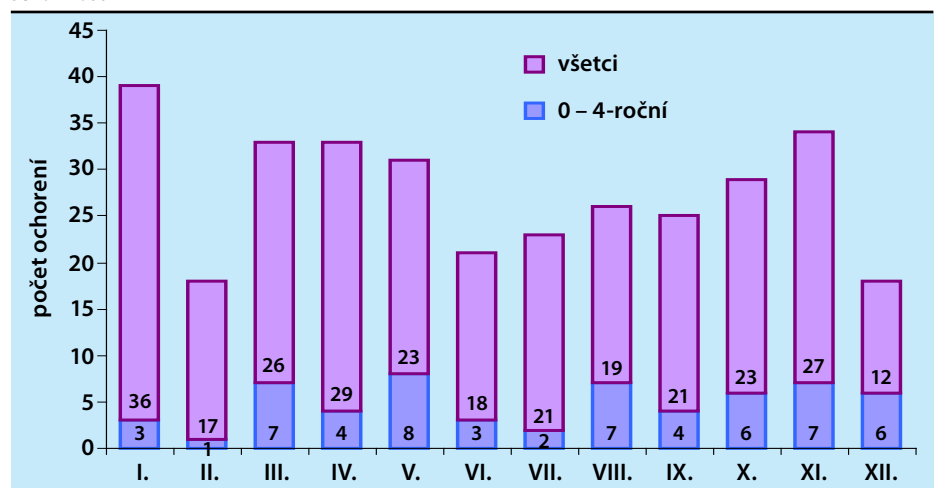
**Graf 1.** Výskyt pneumokokových invazívnych ochorení za roky 1997 – 2009 vo vekových skupinách 0-ročných, 1 – 4-ročných a celkový výskyt

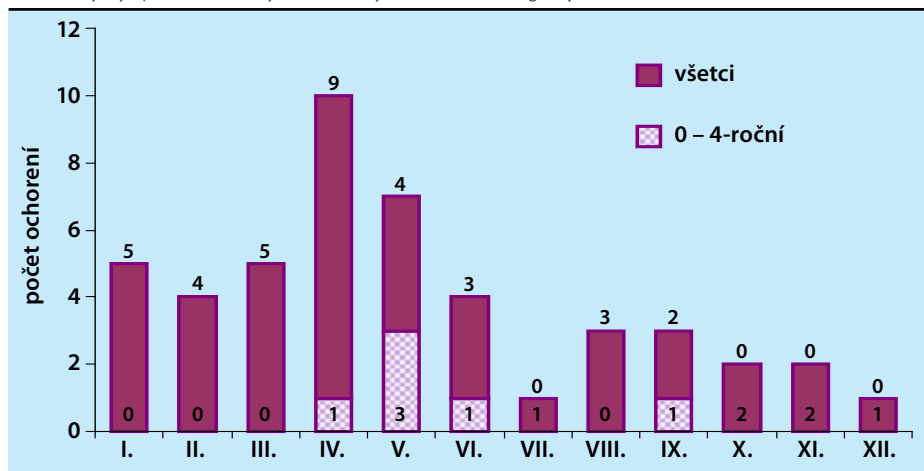
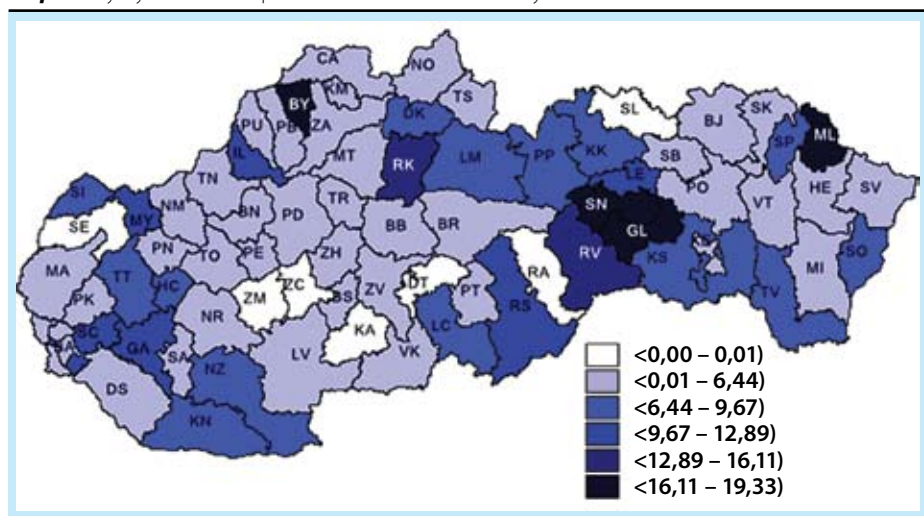


**Graf 2.** Výskyt nešpecifikovaného bakteriálneho zápalu mozgových blán v rokoch 1997 – 2009 vo vekových skupinách 0-ročných, 1 – 4-ročných a celkový výskyt



**Graf 3.** Výskyt pneumokokových invazívnych nákaz (meningitíd) v SR v rokoch 1997 – 2007 – sezónnosť



**Graf 4.** Výskyt pneumokokových invazívnych nákaz (meningitídy) v SR v rokoch 2008 – 2009 – sezónnosť**Mapa 1.** Výskyt G00.1 v SR podľa okresov a miesta nákazy od 1. 1. 1997 do 31. 12. 2009

ne nákaz k poklesu incidencie zo 14,8/100 000 na 2,7/100 000 obyvateľov, čo je rovnako 5-násobný pokles ako pri meningitídach vyvolaných *S.P.* Podobný, avšak nesignifikantný pokles sa pozoroval u 1 – 4-ročných detí (graf 2).

Analýza sezónnosti výskytu ochorení poukázala na podobný charakter šírenia ochorenia ako v ostatných krajinách EÚ, t.j. že výskyt ochorení je vyšší v zimných a skorých jarných mesiacoch, v neskorších mesiacoch najmä v lete mierne klesá (graf 3, 4).

V topologickom výskyte IPI neboli za roky 1997 – 2009 zistené významné rozdiely v porovnaní jednotlivých krajov SR. Evidentné sú rozdiely vo výskyte podľa okresov, kde sa incidencia pohybuje od 19,3 po 0/100 000 obyvateľov (mapa 1). Tieto rozdiely sa z epidemiologického hľadiska nepodarilo objasniť (1).

### Výskyt ochorení po očkovaní

Vzhľadom na aktívnu surveillanciu IPI bolo pri každom jednotlivom prípade zisťované očkovanie

proti pneumokokom v anamnéze. Do roku 2007, kedy sa vykonávalo len očkovanie malej skupiny rizikových detí podľa indikačného zoznamu, sme ochorenie po očkovaní nezaznamenali. Od roku 2008, kedy bolo možné deti očkovať s relatívne malou finančnou spoluúčasťou rodičov, a v roku 2009, kedy už bežalo celoplošné očkovanie hradené zo zdravotného poistenia, sme ochorenie u kompletne očkovaného dieťaťa tiež nezaznamenali. V roku 2009 ochoreli 3 deti do jedného roka, ktoré mohli byť vzhľadom na vek očkované, avšak 2 deti neboli očkované vôbec (*casus socialis*) a 1 dieťa bolo očkované čiastočne 2 dávkami, avšak primerane k veku. Toto ochorenie končilo uzdravením bez následkov. Jednalo sa o ochorenie 7-mesačného dieťaťa, kde sa *S.P.* podarilo izolovať z hemokultúry, avšak sérotypizácia nebola vykonaná. Pretože nebolo možné zistiť, ktorý sérotyp *S.P.* spôsobil toto ochorenie, nebolo možné tiež vyhodnotiť, či sa jednalo o kmeň, ktorý je obsiahnutý v 7-valentnej konjugovanej pneumokokovej vakcíne (1, 2, 4).

### Počet úmrtí a úmrtnosť na invazívne pneumokokové infekcie

V rokoch 1997 až 2009 ochorelo na IPI celkom 340 osôb, zomrelo 38, úmrtnosť predstavuje 11,2%. Analýza úmrtnosti u 0-ročných detí preukázala, že za rovnaké obdobie ochorelo celkom 40 detí, do jedného roka, z ktorých zomrelo 9, úmrtnosť činí 22,5%. Úmrtnosť 0-ročných detí sa pohybovala v jednotlivých rokoch od 0 do 100%. Úmrtnosť detí 1 – 4-ročných je nižšia ako u 0-ročných detí, ale dosahuje až 8,5% v rozpätí od 0 do 25% (tabuľka 1).

### Epidemiologická situácia vo výskyte invazívnych pneumokokových ochorení v krajinách EÚ

V systéme surveillancie IPI v krajinách EÚ existuje obrovská heterogenita, a to jednak v type surveillancie, v pokrytí, v dostupnosti národných referenčných laboratórií, ako aj v používaní štandardných definícií. V niektorých krajinách EÚ sa

**Tabuľka 1.** Úmrtia a úmrtnosť vybraných vekových skupín na IPI v SR v rokoch 1997 – 2009

Vek	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	SPOLU	
0-roční	Počet ochorení	1	2	4	1	3	0	10	3	3	4	5	1	3	40
	Počet úmrtí	1		2				1	1		1	1	1	1	9
	Úmrtnosť (%)	100,0		50,0				10,0	33,3		25,0	20,0	100,0	33,3	22,5
1 – 4-roční	Počet ochorení	1	5	2	3	4	4	4	3	4	6	4	5	2	47
	Počet úmrtí					1	1				1		1		4
	Úmrtnosť (%)					25,0	25,0				16,7		20,0		8,5
Všetky vekové skupiny	Počet ochorení	11	8	8	31	34	22	40	24	30	41	34	30	27	340
	Počet úmrtí	4	4		3	3		5	3	2	3	5	2	4	38
	Úmrtnosť (%)	36,4	50,0		9,7	8,8		12,5	12,5	6,7	7,3	14,7	6,7	14,8	11,2

surveillance pneumokokových ochorení nevykonáva vôbec. Z tohto dôvodu je veľmi ťažké porovnávať situáciu v jednotlivých členských krajinách (6).

Z dostupných údajov zaslaných do ECDC exportom dát do TESSy bolo možné analyzovať v roku 2007 13 573 prípadov, z ktorých 13 484 bolo potvrdených, čo reprezentuje priemernú chorobnosť v hlásiacich krajinách 6,32/100 000 obyvateľov. 9 členských krajín EÚ nezaslalo údaje. Najvyššia chorobnosť bola hlásená z Nórska (21/100 000), Belgicka (16/100 000), Švédsko (16/100 000) a Fínska (15/100 000). V porovnaní s rokom 2006 došlo k významnému vzostupu počtu potvrdených prípadov v niektorých krajinách, najmä v Rakúsku a Slovensku, čo však bolo spôsobené posilnením národných surveillance systémov v týchto krajinách. Najvyššia chorobnosť sa zaznamenala u 65-ročných a starších (17/100 000) a druhou najviac postihnutou skupinou boli deti do 5 rokov veku (11,2/100 000). Analýzou sezónnosti sa zistilo, že výskyt bol zaznamenaný v zimných a jarných mesiacoch, v letných dochádzalo k poklesu. Mnoho krajín už zaviedlo očkovanie proti IPI 7-valentnou vakcínou licencovanou v EÚ v roku 2001. Na základe hodnotenia dopadov očkovania na chorobnosť populácie, ako aj jeho možného dopadu na selekciu iných sérotypov pneumokokov, ktoré by sa mohli uplatňovať v etiológii IPI a nie sú obsiahnuté vo vakcína, je nevyhnutné vo všetkých krajinách posilniť surveillance pneumokokových ochorení s dôrazom na komplexnú mikrobiologickú diagnostiku vrátane sérotypizácie kmeňov pneumokokov pri všetkých suspektných prípadoch (5).

Niektoré krajiny EÚ deklarujú výsledky analýzy dopadu očkovania najmä na zdravie detí do 5 rokov veku. V Nemecku bolo zavedené celoplošné očkovanie proti IPI v júli 2006. Za sledované obdobie v rokoch 2007 – 2009 pozorovali zníženie incidencie IPI spôsobených sérotypmi *S.P.* obsiahnutými vo vakcína u detí do 2 rokov veku o 90 %, zvyšovanie incidencie ochorení spôsobených sérotypmi neobsiahnutými vo vakcína nebolo zatiaľ pozorované. Očkovanie rizikových skupín detí proti invazívnym pneumokokovým nákazám vykonávané pred rokom 2006 neovplyvnilo incidenciu výskytu invazívnych pneumokokových infekcií (10). Podobné pozitívne skúsenosti s očkovaním proti pneumokokom signalizuje napr. aj Španielsko (3).

V súčasnosti mnohé krajiny vrátane Slovenska prechádzajú plynule na používanie 13-valentnej vakcíny, ktorá pokrýva 90 % a viac kmeňov *S.P.*, ktoré sa podieľajú na etiológii IPI (7). Preto sa dá očakávať, že pokles incidencie IPI bude

ďalej pokračovať a dlhodobejšou realizáciou očkovania sa dosiahne zníženie incidencie aj vo vyšších vekových skupinách.

Prevalencia jednotlivých sérotypov pneumokokov pri invazívnych i neinvazívnych infekciách spôsobených *S.P.* je sledovaná sentinelovo alebo v štúdiách, rovnako aj údaje o výskyte rezistencie *S.P.* na antibiotiká, najmä na penicilín, ale i ostatné antibiotiká. Takéto štúdie sa vykonávajú a publikujú aj na Slovensku a týkajú sa najmä pozitívnej kultivácie *S.P.* pri otitis media. Z jednej takejto štúdie, vykonanej ešte pred zavedením plošného očkovania, vyplynulo, že až 34,4 % pneumokokov bolo multirezistentných na 4 antibiotiká, 8,2 % kmeňov na 3 antibiotiká, 13,1 % pneumokokov bolo rezistentných na PNC (MIC penicilínu viac ako 2 mg/l). V tejto štúdii bolo zistené, že 88,5 % pneumokokov podieľajúcich sa na etiológii zápalu stredného ucha bolo v čase konania štúdie obsiahnutých v konjugovanej 7-valentnej pneumokokovej vakcína (8).

## Záver

Pneumokokové invazívne ochorenia patria medzi závažné prenosné ochorenia s vážnym dopadom na zdravie, sú dlhodobo sprevádzané vysokou úmrtnosťou.

Priebežné analýzy výskytu invazívnych pneumokokových infekcií pred a po zavedení celoplošného očkovania poukázali na významné zníženie incidencie invazívnych pneumokokových infekcií u 0-ročných detí.

Ochorenie u kompletne očkovaných osôb nebolo zaznamenané.

Vzhľadom na krátky časový úsek od zavedenia celoplošného očkovania bude potrebné v podrobnom sledovaní a vyhodnocovaní surveillance pneumokokových nákaz dlhodobo pokračovať.

V súlade s výzvou ECDC bude aj na Slovensku potrebné posilniť surveillance IPI, a to najmä v oblasti typizácie pneumokokov, aby aj SR disponovala relevantnými údajmi o sérotypoch tohto pôvodcu a aby bolo možné včas zachytiť zmeny v distribúcii sérotypov a včas na tieto zmeny reagovať. To si bude vyžadovať jednak zriadenie Národného referenčného centra pre pneumokoky, a tiež vytvorenie odborného usmernenia na posilnenie surveillance invazívnych pneumokokových infekcií. Zlepšením laboratórnej surveillance bude možné vyhodnocovať aj dopad očkovania dojčiat na incidenciu výskytu invazívnych pneumokokových infekcií v ostatných vekových skupinách a tiež nepriamy dopad na výskyt neinvazívnych pneumokokových ochorení.

## Odporúčania pre prax

- Dôsledné presadzovanie očkovania proti pneumokokom v zmysle platného očkovacieho kalendára v SR.
- Vykonávanie včasnej laboratórnej mikrobiologickej diagnostiky IPI, otitíd a sinusitíd s vyžadovaním sérotypizácie kmeňov pneumokokov.
- V rámci posilnenej surveillance IPI sledovať aj neskoré následky prekonania IPI.

## Literatúra

1. Analýza epidemiologickej situácie a činnosti odborov epidemiológie v SR za rok 2008, 2009. [online]. Dostupné na www: <<http://www.epis.sk/InformacnaCast/Publikacie/VyrocneSpravy.aspx>>.
2. Analýza epidemiologickej situácie v okrese Rožňava v roku 2009 [online]. Banská Bystrica: RÚVZ Banská Bystrica 2009.
3. Casado-Flores J, et al. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1020–1022.
4. Epidemiologický informačný systém SR. [online]. Dostupný na www: <<http://www.epis.sk>>.
5. European Centre for Disease Control (ECDC). Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe. 2009: 166–169.
6. Hanqueta G, Perrocheauc A, Kissling E, Bruhld DL, Tarragóe D, Stuart J, Pawel Stefanoff P, Heuberger S, Kriz P, Vergison J A, de Greeff SC, Amato-Gaucil A, Pastore Celentan L. The ECDC country experts for pneumococcal disease: Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? *Vaccine* 2010; 28: 3920–3928.
7. Prevenar. INN-Pneumococcal saccharide conjugated vaccine. Dostupné na www: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf)>.
8. Hupková H, Trupl J, et al. Antibiotická rezistencia a distribúcia sérotypov kmeňov *S. pneumoniae* pri akútnom zápale stredného ucha u detí do 5 rokov (predbežné výsledky). *Antibiotiká a rezistencia* 2007; 5(1–2): 21–23. ISSN 1336-1147.
9. Rozhodnutie komisie 2002/253/ES, ktorým sa stanovujú definície ochorení pre oznamovanie prenosných chorôb do siete Spoločenstva na základe rozhodnutia Európskeho parlamentu a Rady č. 2119/98/ES [on-line]. Up-date z 28. 4. 2008. s. 58. Dostupné na www: <<http://www.epis.sk/aktualita/2008>>.
10. Ruckinger S, et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009; 27: 4136–41.
11. World Health Organization (WHO). Pneumococcal vaccines. WHO Position Paper. *Weekly Epidemiological record* 2003; 14: 110–119.
12. Zákon NR SR č. 377/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia v znení neskorších predpisov, príloha 5.

## MUDr. Mária Avdičová, PhD.

Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici  
Cesta k nemocnici 1,  
975 56 Banská Bystrica  
[maria.avdicova@vzbb.sk](mailto:maria.avdicova@vzbb.sk)

