

Pneumokokové ochorenia a očkovanie

MUDr. Anna Feketeová

I. klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN Košice

Napriek pokrokom v diagnostike a liečbe predstavujú invazívne pneumokokové infekcie pre ľudskú populáciu stálu potenciálnu hrozbu. *Streptococcus pneumoniae* je celosvetovo najčastejším vyvolávateľom infekcií dýchacích ciest, ktoré sú hlavnou príčinou morbidít detí, preto ich profylaxia môže zásadne prispieť k zníženiu chorobnosti v detskom veku. Profylaktická stratégia pneumokokových ochorení prešla „historickú“ cestu, ktorá viedla od vývoja polysacharidových vakcín k súčasným konjugovaným vakcínam.

Kľúčové slová: invazívne pneumokokové ochorenia, polysacharidové, konjugované pneumokokové vakcíny.

Pneumococcal diseases and vaccination

A wide spectrum of pneumococcal diseases remains a global health threat. Respiratory tract infections are a leading cause of morbidity in children. Overall, *Streptococcus pneumoniae* is the most common etiologic agent of respiratory infections worldwide and therefore pneumococcal prophylaxis has effectively decreased childhood morbidity and mortality. The evolution of pneumococcal prophylaxis has led from polysaccharide vaccines to contemporary conjugated vaccines.

Key words: invasive pneumococcal diseases, polysaccharide, conjugated pneumococcal vaccines.

Úvod

Pneumokokové infekcie sú najvýznamnejšie bakteriálne infekcie vo vyspelých aj v rozvojových štátoch a v krajinách tretieho sveta zaujímajú popredné miesto medzi príčinami mortality malých detí (700 000 – 1 000 000 detí do 5 rokov). Klinické spektrum pneumokokových ochorení je široké a kolíše od závažných invazívnych foriem po bežné neinvazívne infekcie horných dýchacích ciest. K invazívnym pneumokokovým ochoreniam (IPO)

Pediatr. prax. Supl. 2012; 13(Supl. 1): 85–90

patria meningitídy, sepsy, bakteriémie, pneumónie, artritídy a peritonitídy. Hlavným zdrojom invazivity pneumokoka je jeho bakteriálne puzdro, obsahujúce polysacharid a pneumolysin. Všetky sérotypy *Streptococcus pneumoniae* produkujú pneumolysin, ktorý vedie k zápalu aktiváciou komplementu a indukciou tvorby TNF α a interleukínu 1. Invazívny pneumokok preto ľahko preniká zo slizníc do krvi, mozgomiechového moku aj do ďalších telesných tekutín. Kapsulárny polysacharid má rozhodujú-

ci význam, pretože je antigénny, protilátky proti puzdru sa objavujú o 5 – 8 dní od začiatku ochorenia. Séra s typovo špecifickými protilátkami boli účinnou liečbou v pred-antibiotickej ére. Či je pre invazívne pneumokokové ochorenie dôležitejší kapsulárny polysacharid alebo vlastnosti genotypu nie je presne známe. Doterajšie štúdie sa zhodujú v tom, že primárne determinantné sú sérotypy, hoci sú aj publikácie zdôrazňujúce význam genotypových vlastností v rámci rovnakého sérotypu.

V klinike sú najbežnejšie neinvazívne infekcie horných dýchacích ciest zahŕňujúce otitídy, sinusitídy a konjunktivitídy. V súvislosti s očkovaním vyvstáva otázka, či určité sérotypy pneumokokov sa typicky viažu s určitými invazívnymi ochoreniami, a či tak očkovacie látky poskytujú dostatočnú ochranu. Z tohto aspektu je kľúčová návaznosť na vybrané sérotypy v očkovacích látkach. V súčasnosti sú dostupné dva typy pneumokokových vakcín, **polysacharidové a konjugované**.

Streptococcus pneumoniae je súčasťou normálnej mikrobiálnej flóry nazofaryngu, najmä u malých detí. Na druhej strane, akvirovanie a nosičstvo *S. pneumoniae* môže viesť k jeho rozšíreniu na príslušné sliznice a cestou krvného prúdu aj do celého tela. Výsledkom sú invazívne pneumokokové infekcie (IPI) a neinvazívne infekcie. Podľa antigénnej charakteristiky kapsulárneho polysacharidu je známych 90 sérotypov, ktoré sa delia do 46 séroskupín. Bližšiu diferenciáciu medzi jednotlivými sérotypmi umožňuje genotypizácia. Väčšinu ochorení vyvolávajú len určité sérotypy, ktoré sa šíria v jednotlivých krajinách aj celosvetovo iba obmedzene.

Porovnávaním mikrobiálnej flóry IPO a NPO (invazívnych a neinvazívnych pneumokokových ochorení) z rôznych končín sveta sa zistilo, že nie sú zásadné rozdiely v potenciálnej invazivite

jednotlivých sérotypov. Opísaná je klinická a mikrobiologická asociácia medzi určitými sérotypmi a otitídou, a tiež akútne konjunktivitídy sa viažu predominantne na konkrétne sérotypy.

Polysacharidová vakcína

Pneumo23 – pre deti nad 2 roky

Polysacharidové antigény sú thymus-independntné vakcíny, t. j. stimulujú špecifické B (a nie T) lymfocyty, vyvolávajú krátkodobú ochranu bez silnej imunitnej pamäte, a preto sa u detí do 2 rokov, ktoré majú fyziologicky nižšiu tvorbu imunoglobulínov, neodporúčajú. Imunitná ochrana po očkovaní polysacharidovým antigénom sa vytvorí o 2 – 3 týždne a pretrváva 3 až 5 rokov.

Polysacharidová 23-valentná vakcína je na Slovensku dostupná od 80. rokov. Obsahuje 23 sérotypov *Streptococcus pneumoniae*: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Za všeobecné indikácie na očkovanie polysacharidovou vakcínou sa považujú:

- osoby (staršie ako 2 roky) dispenzarizované pre chronické ochorenia dýchacích ciest, srdcovo-cievneho aparátu, s metabolickými, renálnymi a imunitnými poruchami,
- imunosupresívne osoby – pacienti pred alebo po splenektómii, s funkčnou alebo anatomicou aspléniou, s kosáčikovitou anémiou,
- pacienti alebo osoby, u ktorých je zvýšená pravdepodobnosť hospitalizácie (napr. anamnestická závislosť od alkoholu, tabaku atď.),
- pacienti s presakovaním cerebrospinálneho moku,
- osoby staršie ako 65 rokov, najmä žijúce v zariadeniach sociálnej starostlivosti.

Tabuľka 1. Synflorix – očkovaacia schéma

Vek	Počet dávok
dojčatá od 6 týždňov do 6 mesiacov	3 + 1 booster alebo 2 + 1 booster
predtým neočkované deti > 7 mesiacov:	
– deti od 7. do 11. mesiaca	2 + 1
– deti od 12. do 23. mesiaca	2
– deti od 2 do 5 rokov	2

Tabuľka 2. Prevenar 13 – očkovaacia schéma

Vek	Počet dávok
dojčatá od 6 týždňov do 6 mesiacov	3 + 1 booster alebo 2 + 1 booster
neočkované dojčatá > 7 mesiacov:	
– dojčatá od 7. do 11. mesiaca	2 + 1
– dojčatá od 12. do 23. mesiaca	2
deti od 2 do 5 rokov	1

Treba uviesť, že recidivujúce infekcie horných dýchacích ciest, najmä otitis media a sinusitída nie sú indikáciou na očkovanie proti pneumokokovým infekciám.

Konjugované vakcíny

Konjugované vakcíny sa odporúčajú pre deti od 6 týždňov veku. U detí do 2 rokov je znížená tvorba IgG2, preto nemajú dostatočnú odpoveď na polysacharidové antigény. Konjugáciou na proteínový nosič sa mení imunitná odpoveď z T-independentnej odpovede na T-dependentnú a vytvára sa dlhodobá imunitná odpoveď.

Prevenar 7

Prevenar 7 je sedemvalentná vakcína, obsahujúca pneumokokový konjugovaný polysacharid sérotypov 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F. Bola prvou pneumokokovou očkovačou látkou na trhu. Od r. 2000 bol indikovaný a plne hrazený poisťovňou, najprv len pre vybrané rizikové skupiny, neskôr celoplošne. Na Slovensku sa v súčasnosti už nepoužíva.

Synflorix – pre deti od 6 týždňov do 5 rokov veku

Synflorix je desaťvalentná vakcína, obsahujúca pneumokokový konjugovaný polysacharid sérotypov 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Pneumokokové polysacharidy sú konjugované na hemofilový proteín D, ktorý slúži ako proteínový nosič. Odvodený je od netypizovateľného *Haemophilus influenzae*, čo prináša potenciálne väčšiu ochranu aj pred hemofilovými otitídami (1). Od r. 2010 patrí Synflorix k základnému očkovaniu na Slovensku a je plne hrazený poisťovňou. Platná očkovaacia schéma je uvedená v tabuľke 1.

Prevenar 13 – pre deti od 6 týždňov do 5 rokov veku

Ide o trinásťvalentnú vakcínu obsahujúcu pneumokokový konjugovaný polysacharid sérotypov 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F a 23F. Deti očkované Prevenarom (7-valentným) môžu prejsť na Prevenar 13. Očkovaacia schéma je v tabuľke 2.

Problematika profylaxie pneumokokových infekcií je „horúcou“ pediatrickou témou a otvára skrinku s mnohými klinickými, epidemiologickými, ale aj ekonomickými otázkami:

- Ktoré sérotypy sú najzávažnejšie a najčastejšie?
- Platí rovnica: sérotyp = určitý typ ochorenia?
- Aký je výskyt sérotypov na Slovensku a mortalita na IPO na Slovensku?
- Neprinesie očkovanie mikrobiologický „switch“ a potenciálnu hrozbu IPO sérotypmi, ktoré nie sú zahrnuté v očkovacej látke?
- Aká je účinnosť a porovnanie jednotlivých očkovacích látok z pohľadu medicíny založenej na vedeckých dôkazoch?
- Znamená viac sérotypov aj viac ochrany?
- Aký je ekonomický prínos vakcín?

Diskusia

Od r. 2000 je na trhu 7-valentná pneumoková vakcína, ktorú krátko na to zaradili viaceré krajiny do pravidelného očkovania. Na základe nových klinických a epidemiologických údajov revidovali experti WHO v r. 2006 požiadavky na zloženie vakcinačných sérotypov pre krajiny s nízkou ekonomickou úrovňou z hľadiska poskytovania optimálnej ochrany.

Demografické prieskumy preukázali, že po zavedení povinného očkovania 7-valentnou vakcínou sa objavili pneumokokové ochorenia zapríčinené novými, vo vakcíne nezahrnutými sérotypmi. Ich podiel v jednotlivých krajinách počas ďalších rokov individuálne stúpal, čo viedlo k ďalšiemu prehodnocovaniu vakcín. Po zohľadnení epidemiologických dát a odbornej literatúry expertná skupina na základe plošného rozloženia sérotypov iniciovala novú potrebu sérotypov vo vakcíne. Metaanalýza Johnsona

a kol. z r. 2010 sumarizovala výsledky pochádzajúce z 1 292 štúdií, ktoré zahrňovali 60 090 izolovaných kmeňov zo 70 krajín. Ukázalo sa, že 6 až 11 sérotypov je zodpovedných za viac ako 70 % IPO. Celosvetovo sa najčastejšie vyskytovalo sedem sérotypov (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F). Týchto 7 sérotypov sa „podpísalo“ na 300 000 úmrtiach v Afrike a 200 000 v Ázii (2). Treba podčiarknúť, že uvedené sérotypy obsahujú obidve v súčasnosti najpoužívanejšie konjugované vakcíny, t. j. 10 aj 13-valentná. Medzi niektorými zemepisnými oblasťami sú zjavné určité regionálne rozdiely, napr. plošne je najrozšírenejší sérotyp 14, sérotypy 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F vyvolávajú viac ako polovicu IPO v Európe, Afrike aj Ázii. Sérotypy, ktoré nezahrňujú existujúce vakcíny sa vyskytujú zriedkavejšie a nepredpokladá sa, že ich pridanie k súčasným vakcinačným sérotypom by bolo prínosom. Účinnosť nových konjugovaných vakcín v prevencii IPO vychádza z prvotných klinických skúseností s vysoko účinnou pôvodnou 7-valentnou vakcínou, ktorá preukázala určitý stupeň skríženej ochrany medzi vakcinačným typom 6B a nevakcinačným typom 6A (3). V USA a Kanade došlo po zavedení pravidelného očkovania k nárastu ochorení spôsobených typom 16A, ktorý nebol zahrnutý v podávanej vakcíne, a ktorý je skupinovo príbuzný s vakcinačným kmeňom 19F.

Epidemiologická situácia v Českej republike r. 2010 uvádza incidenciu 3,3/100 000 IPO. Monitorovanie distribúcie sérotypov nepotvrdilo vzostup sérotypov zaradených v 23-valentnej polysacharidovej vakcíne ani vzostup non-vakcinačných kmeňov. V roku 2010 bolo zaznamenané 1 úmrtie dieťaťa do 5. roku života. Vo všetkých vekových skupinách bolo spolu 47 evidovaných

úmrtí na IPO, z toho sa u 35 osôb vykultivovali „preventabilné“ sérotypy (5). V ďalšej českej publikácii sa uvádza, že z celkového počtu 43 detí s IPO bolo len 1 dieťa plne očkované Prevenarom 7. Ďalších 39 detí nebolo očkovaných žiadnou vakcínou a to buď preto, že mali opakované respiračné infekcie, alebo boli mladšie ako 6 týždňov. Analýza individuálnych prípadov ukázala, že len u 5 z postihnutých detí by nedokázalo očkovanie zabrániť vzniku ochorenia, keďže bolo vyvolané nevakcinačnými kmeňmi. Avšak v drvivej väčšine analyzovaných detí by vakcinácia aplikovaná v správnom čase a podľa očkovacieho kalendára ochoreniu zabránila. Česká štatistika uvádza 3 úmrtia na meningitídu zapríčinenú sérotypmi 10A, 7F a 18A (6).

Epidemiologická situácia IPO na Slovensku sa monitoruje priebežne. Ukázalo sa, že vo všetkých vekových skupinách bolo za r. 2008 hlásených spolu 30 prípadov a za r. 2009 sa vyskytlo u nás 27 IPO. V roku 2008 sa u nás vyskytli 2 smrteľné prípady a v roku 2009 zomreli na Slovensku 4 osoby na IPO. Je potešiteľné, že priemerná incidencia chorobnosti po spustení celoplošného očkovania v r. 2008 už po prvom roku signifikantne poklesla (7).

Výber očkovacej vakcíny je v rukách rodičov. Vychádzajúc z epidemiologického výskytu IPO u detí do 5 rokov je zrejmé, že voľba vakcíny len podľa počtu sérotypov obsiahnutých vo vakcíne nie je hlavným rozhodujúcim kritériom. Inými slovami, väčší počet sérotypov v očkovacej látke neznamená lepšiu ochranu dieťaťa. Potvrdzuje to fakt, že rozdiely v incidencii ochorení vyvolaných sérotypmi odlišujúcimi 10 a 13-valentnú vakcínu sú len minimálne. Nemožno ale vylúčiť, že vzhľadom na nízku frekvenciu odberov hemo-

kultúry a „benevolentné“ indikovanie antibiotík u nás, nemusí počet hlásených prípadov odrážať presný výskyt IPO.

Pri vysokej preočkovanosť populácie možno predpokladať klesajúci trend incidencie pneumokokových ochorení a vzostup relatívneho podielu nevakcinačných kmeňov. Nie je vylúčený ani tzv. „replacement“, t. j. absolútny nárast počtu prípadov vyvolaných nevakcinačnými kmeňmi, ako sa pozorovalo v niektorých krajinách po zavedení pravidelného očkovania (8).

Priamy aj nepriamy vplyv očkovania na pneumokokovú morbiditu aj mortalitu je nespochybniteľný a jednoznačne sa potvrdil vo viacerých krajinách. Nová nórska štúdia vyhodnotila aj ekonomický prínos druhej generácie pneumokokových vakcín v porovnaní so 7-valentnou vakcínou. Ukázalo sa, že nové, či už 10 a/alebo 13-valentné vakcíny poskytujú účinnejšiu ochranu zdravia za nižšiu cenu ako 7-valentná vakcína. Rozdiel medzi obidvoma vakcínami druhej generácie je minimálny, a to z pohľadu výskytu invazívnych pneumokokových ochorení, úmrtí, neurologických následkov, či hospitalizovaných pneumónií. O prospechu 13-valentnej vakcíny svedčí štatisticky vyšší počet predpokladaných rokov života, o prospechu 10-valentnej vakcíny výskyt nižšieho počtu otitíd, menšia potreba chirurgických výkonov typu myringotómie a tiež ekonomické hľadisko (9).

Záver

Očkovanie preventabilných ochorení vrátane pneumokokových infekcií sa stalo neoddeliteľnou súčasťou zdravotnej starostlivosti na Slovensku. Očkovanie podľa očkovacieho kalendára môže signifikantne znížiť morbiditu aj mortalitu v pe-

diatrickej populácii, a sekundárne aj počet pneumokokových ochorení vo všetkých generáciách, najmä v rizikovej skupine seniorov.

Nemenej dôležitý je ekonomický benefit nových očkovacích látok, lebo v konečnom dôsledku prispievajú k celkovej úspore finančných nákladov v zdravotníctve.

Literatúra

1. Prymula R, Peeters P, Chrobak V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Loommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740–748.
2. Johnson H, Knoll MD, Levine OS, Stoszek SK, Hance LF, Reithinger R, Muenz LR, O'Brien KL. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. *PLoS Medicine* 2010; October 7: 1–13.
3. Dagan R, Frasch C. Clinical characteristics of a novel 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine candidate (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis. J.* 2009; 28(Suppl. 4): 563–565.
4. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia J, Palares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(2): 174–182.

5. Motlová J, Kozáková J, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2010. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, Praha)* 2011; 20(2): 64–69.

6. Dražan D. Invazivní pneumokoková onemocnění u dětí v České republice a očkování dětí pneumokovými vakcínami. *Vaccinologie* 2011; 2: 47–51.

7. Andičová M, Francisciová K, Klement C, Donovalová A. Epidemiologické aspekty výskytu invazivních pneumokokových infekcí a dopad celoplošného očkování dětí proti pneumokokom na Slovensku. *Pediatrica pre prax.* 2010; 11(S3): 15–18.

8. Van Gils EJ. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA*, 2010; 304: 1099–1106.

9. Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, Kvaerner KJ, Bersstad AKH. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. *Vaccine* 2011; 29: 8564–8574.

MUDr. Anna Feketeová

I. klinika dětí a dorastu

LF UPJŠ a DFN Košice

Trieda SNP 1, 040 11 Košice

feketeova@dfnkosice.sk
