

# Trendy vo výskyte pneumokokových ochorení – aktuálny pohľad

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Pediatrická klinika, Fakultná nemocnica, Trenčín

Jednotlivé sérotypy pneumokoka sú samostatnými „osobnosťami“, niekedy miznú, potom sa vracajú. Tak to bolo aj pred obdobím antibiotík a očkovania. Niektoré sérotypy sa dlho môžu vyskytovať ako súčasť normálnej flóry v nosohltane, niektoré len krátko. Len časť zo známych sérotypov vyvoláva ochorenia a len niektoré z nich vyvolávajú invazívne ochorenia, ktoré ohrozujú život. Vzostup sérotypov rezistentných na antibiotiká podporuje antibiotická liečba s nevhodne indikovaným antibiotikom, špecificky negatívnu úlohu má podávanie azitromycínu. Nevyhnutnou súčasťou celoplošného očkovania konjugovanou pneumokokovou vakcínou má byť surveillance sérotypov pneumokokov.

**Kľúčové slová:** pneumokokové infekcie, sérotyp pneumokoka, nosičstvo pneumokoka, pneumokoková vakcína.

## Trends in the occurrence of pneumococcal diseases – current view

The individual serotypes of the pneumococcus are individual „personalities“, i.e. sometimes disappearing and then reappearing again. This was the case also before the age of antibiotics and vaccination. Some serotypes can be part of the normal rhinopharynx-flora for a long time – and some just for a short period of time. Only a part of the known serotypes causes diseases and only a few of them cause invasive and life-threatening diseases. The increase of antibiotics-resistant serotypes is even supported by antibiotics treatments with an improperly indicated antibiotic and a specifically negative role plays the administration of azitromycine. An inevitable part of the nationwide vaccination with a conjugated pneumococcal vaccine shall be the surveillance of pneumococcus-serotypes.

**Key words:** pneumococcal infections, pneumococcus serotype, state-carrier of the pneumococcus, pneumococcal vaccine.

Pediatr. prax. Supl. 2010; 11 (Supl. 3): 5–7

## Úvod

Pneumokokové infekcie (PI) sú najčastejšou príčinou závažných bakteriálnych infekcií. Výskyt podľa veku má v celom svete tzv. „U“ charakter. Najvyšší výskyt je u detí najmladšej vekovej skupiny do prvého roka života, s postupným poklesom do 5. roka. V ďalšom je chorobnosť relatívne nízka a vzostup nastáva po 50. roku života s rastom výskytu u starých ľudí nad 60 rokov. U dojčiat a batoliat sú PI najčastejšou príčinou invazívnych infekcií (purulentných meningitíd, sepsy a pneumónie s pozitívnou bakteriémiou), ich výskyt je malý. Naopak, vysoký je výskyt purulentných otitíd, ktoré predstavujú v mnohých krajinách najčastejší dôvod preskripcie antibiotík u malých detí. Pneumokoky (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pneumoniae*) sú vyvolávateľom pneumónií, závažné sú hlavne u starých ľudí. Od roku 2000 sa používa v prevencii invazívnych PI sedemvalentná konjugovaná pneumokoková vakcína (PCV7), ktorá chráni pred invazívnymi PI vyvolanými 7 najčastejšími sérotypmi pneumokokov. Jej použitie radikálne znížilo výskyt závažných invazívnych PI (purulentných meningitíd a septických stavov), ale aj celkovo pneumónií a otitíd u malých detí. Zároveň obmedzením cirkulácie invazívnych sérotypov pneumokokov sa znížil výskyt PI aj u dospelých a hlavne u starých ľudí. Mení sa zastúpenie sérotypov pneumokoka

a aj spektrum ochorení vyvolaných jednotlivými sérotypmi (1).

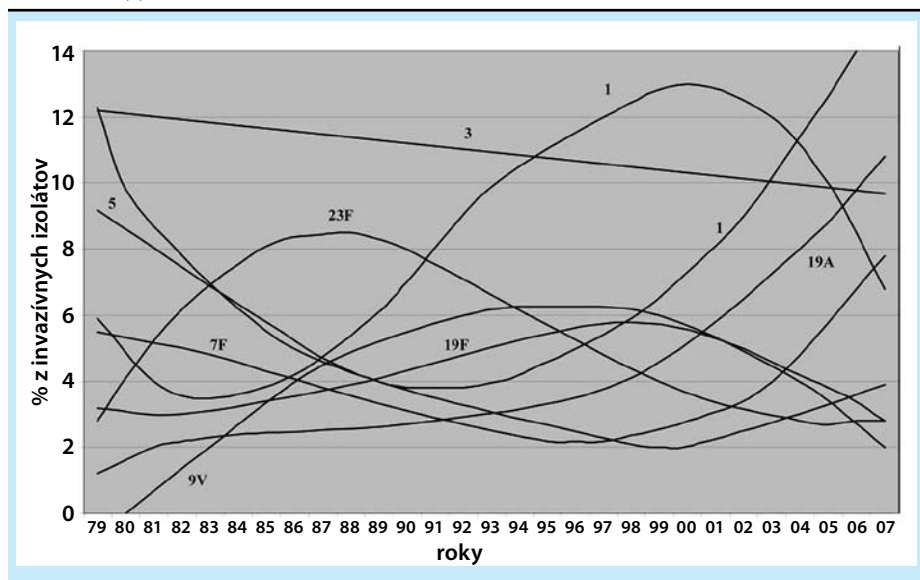
## Pneumokok a jeho sérotypy

„Každý zo sérotypov pneumokoka je samostatnou osobnosťou. Niektoré môžu byť častou príčinou ochorení a po čase sa prestanú vyskytovať. Je však potrebné ich sledovať, pretože je pravdepodobné, že sa môžu opätovne objaviť. Nevieme prečo zmiznú,

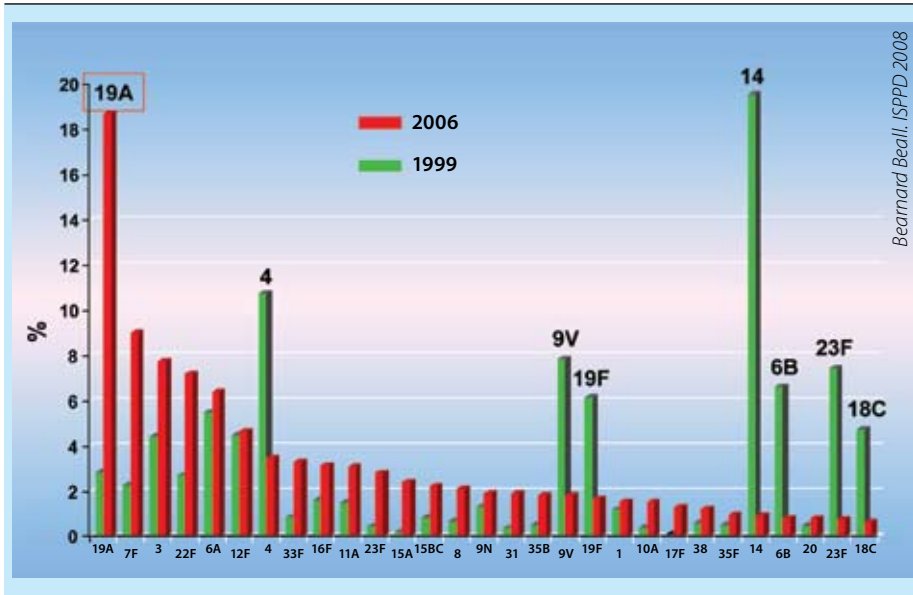
no je dobré na túto skutočnosť nezabudnúť“ (prof. Robert Austrian – jeden z najvýznamnejších bádateľov biológie *S. pneumoniae*) (6).

V súčasnosti je popísaných 91 pneumokokových sérotypov, avšak asi len 30 z nich spôsobuje podstatnú časť PI. Jednotlivé sérotypy sa rozlišujú rôznym chemickým zložením polysacharidového puzdra. Toto puzdro je najdôležitejším faktorom virulencie a bez neho nemôže pneumokok

**Graf 1.** Distribúcia sérotypov pri invazívnych pneumokokových infekciách v Španielsku v rokoch 1979 – 2007 (2)



**Graf 2.** Distribúcia sérotypov v USA pred vs. po zavedení plošného očkovania PCV7 (všetky vekové kategórie)



u ľudí spôsobiť vážnejšiu infekciu. Niektoré sérotypy sú často spájané s rozvojom vážnej infekcie, iné spôsobujú len mierne ochorenie. Zastúpenie sérotypov zo vzoriek získaných v Európe ukazuje zmeny, ktoré vznikajú postupne časom, v závislosti od veku jedinca a od geografickej oblasti. Na zastúpenie má vplyv selekčný tlak antibiotík (dominantne predovšetkým používanie azitromycínu), v súčasnosti sa dôležitým faktorom stalo očkovanie PCV7 (4).

V minulosti extenzívne sledovanie rôznych ľudských populácií vo svete ukázalo rozsiahlu variabilitu v distribúcii sérotypov vyvolávajúcich ochorenie. Príkladom je prehľad séroepidemiológie pneumokokových ochorení v Španielsku medzi rokmi 1970 a 1996. V tomto predvákcináčnom období bol pozorovaný 2,5-násobný vzostup počtu ochorení spôsobených séro skupinou 19 a napríklad viac ako 2-násobný pokles hlásení ochorení vyvolaných séro skupinou 1 (táto variabilita je znázornená v grafe 1) (2). Podobné zmeny v distribúcii sérotypov pneumokokov v predvákcináčnom období boli dokumentované v mnohých krajinách (Dánsko, Chile, Veľká Británia, Južná Kórea a i.), čím sa len potvrdzuje vyjadrenie profesora Roberta Austriana z úvodu tejto časti článku.

Okrem prirodzeného pohybu vo výskyte rôznych sérotypov sú dôležité aj viaceré činitele ľudskej aktivity. Najvýznamnejším selekčným faktorom je používanie antibiotík. Podávanie antibiotík v populácii selektuje rezistentné kmene. Ako silný induktor antibiotickej rezistencie pneumokokov bol zistený azitromycín. Používanie antibiotík (špecificky azitromycínu) má v postvákcináčnom období väčší vplyv na vznik

rezistentných kmeňov pneumokokov (napr. sérotyp 19A) ako očkovanie konjugovanou pneumokokovou vakcínou (1, 2).

### Nosičstvo pneumokokov

Pneumokoky sú súčasťou normálnej flóry horných dýchacích ciest u zdravých detí, prenášajú sa kontaktom kvapôčkami od zdravých nosičov a chorých osôb. Kolonizujú nosohltan, niektoré dlhodobo, iné len krátko. V najväčšom počte sú kolonizované deti v prvých rokoch života, chlapci, deti žijúce v ústavoch sociálnej starostlivosti, preľudnených obydliach a deti navštevujúce kolektívne zariadenia.

Dĺžka trvania nosičstva býva od niekoľko dní až po niekoľko mesiacov, v závislosti od sérotypu a veku pacienta. Pre deti sú typické séro skupiny 6, 14, 19 a 23. U dospelých sa rozširuje spektrum vyskytujúcich sa sérotypov *S. pneumoniae*. Riziko vzniku infekcie je vyššie počas prvých týždňov nosičstva a časom sa znižuje. Niektoré sérotypy sú špeciálne schopné prejsť od nosičstva k ochoreniu, iné len veľmi zriedka. Sérotypy 1 a 5 sú zriedka ako „nosičské kmene“, často sú príčinou ochorení a hospitalizácie dieťaťa. Vo viac ako 30 % prípadov môže byť osoba simultánne nosičom viac ako jedného sérotypu (2, 5).

### Invazívne pneumokokové infekcie

Invazívne PI (meningitída, sepsa, lokalizovaná infekcie s bakteriémiou) sa vyznačujú nižšou incidenciou, no ich dôsledky sú závažné a úroveň morbidita je vysoká. Zistilo sa, že jednotlivé sérotypy pneumokoka sa vyznačujú rozdielnou invazivitou a kým sérotypy a séro skupiny 1, 4, 5, 7, 14 a 18C sú v celosvetovom meradle spájané

s invazívnymi ochoreniami, séro skupiny a sérotypy 3, 6A, 6B, 15, 19 a 23 sú spájané s nosičstvom pneumokokov (4). V detskej populácii sú dominantnými sérotypmi spôsobujúcimi invazívne PI tie, ktoré boli zaradené aj do formulácie konjugovaných pneumokokových vakcín. Sérotypy 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A a 23F spôsobujú globálne viac ako 80 % všetkých invazívnych PI u detí do 5 rokov veku.

Početnosť štúdií, ktoré analyzujú zastúpenie jednotlivých sérotypov pneumokoka ako príčiny invazívnych PI u dospelých je výrazne nižšie ako je tomu v detskej populácii. Údaje poukazujú na skutočnosť, že u dospelých je príčinou invazívnych PI širšie spektrum sérotypov ako u detí. Sérotypy 1, 5, 7F primárne infikujú mladých, predtým zdravých dospelých jedincov. Mortalita je nízka. Sérotypy 3, 6A a 19F najčastejšie spôsobujú infekcie u starších osôb s pridruženými ochoreniami. Pri týchto infekciách môže byť mortalita vysoká (1, 4).

### Neinvazívne pneumokokové infekcie

Sú to ochorenia ako otitída, pneumónia, sínusitída, ktorých priebeh a následky nie sú zväčša závažné, no v porovnaní s invazívnymi pneumokokovými infekciami sa vyznačujú výrazne vyššou incidenciou. Distribúcia sérotypov spôsobujúcich zápal stredného ucha vykazuje pomerne veľkú podobnosť s distribúciou sérotypov, ktoré nachádzame pri nosičstve pneumokoka. Preto prostredníctvom ovplyvnenia nosičstva pneumokokov môže byť výrazne ovplyvnená incidencia a epidemiológia pneumokokových otitíd (1, 4).

### Očkovanie konjugovanou pneumokokovou vakcínou a výskyt sérotypov

Očkovanie PCV7 radikálne ovplyvnilo výskyt PI, doteraz bolo celosvetovo podaných viac ako 300 miliónov dávok. Okrem poklesu invazívnych PI viac ako o 90 %, dramaticky poklesol výskyt pneumónií a purulentných otitíd u očkovaných detí. Dôležité je aj ovplyvnenie kolektívnej imunity (herd efekt), zásluhou čoho poklesol výskyt závažných PI u seniorov. S poklesom výskytu ochorení vyvolaných kmeňmi prítomnými vo vakcína dochádza k zvýšeniu podielu nevakcinovaných sérotypov ako etiologického agens PI (graf 2) (4). Najčastejšie sa vyskytujúce nevakcinované sérotypy sú sérotypy 1, 3, 6A, 6C, 7F a 19A. Objavujú sa niektoré špecifické chorobné jednotky, ktorých výskyt stúpol (napríklad pneumokokové empyémy ako komplikácia detských

zápalov pľúc, u nich sa zisťujú ako pôvodcovia nevakcinačné sérotypy 1, 3 a 19A) (viď kazuistika na str. 25). Rozširujú sa nevakcinačné sérotypy rezistentné na antibiotiká (6A, 19A). **Je potrebné zdôrazniť, že celkový počet závažných PI dramaticky klesol a počtom malé zvýšenie podielu nevakcinačných kmeňov nemá zásadný význam pri komplexnom hodnotení účinku očkovania PCV7 (1, 2).**

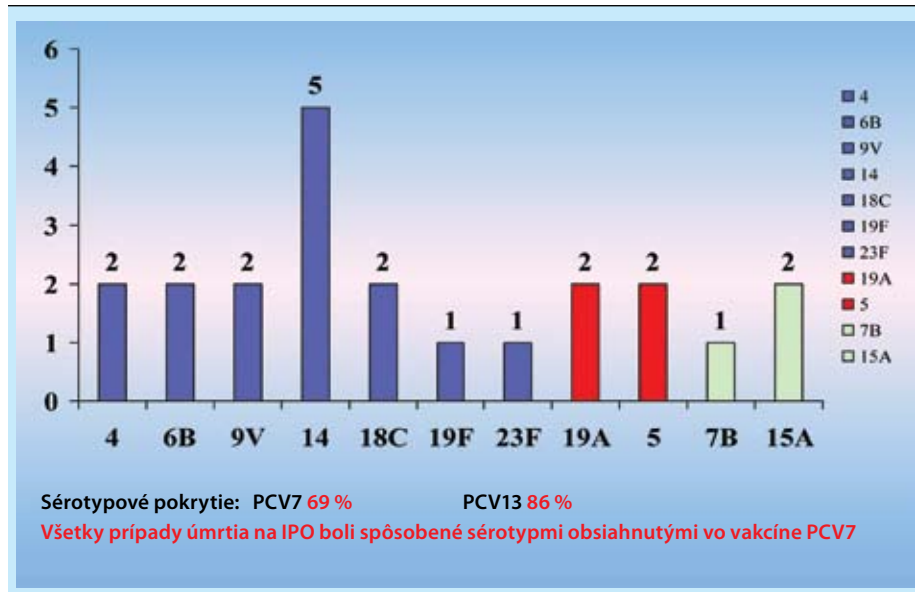
### Nová konjugovaná pneumokoková vakcína Prevenar 13

Prevenar (PCV7) od svojho uvedenia na trh dramaticky znížil množstvo pneumokokových ochorení u malých detí, no tieto choroby aj naďalej predstavujú pre deti vážne riziko. Vývoj ukázal, že v účinných vakcínach je potrebné zabezpečiť čo najširšie pokrytie sérotypov. V poslednom období boli zaregistrované PCV so širším spektrom sérotypov – PCV10 a PCV13. Ukazuje sa, že PCV13 môže byť konečnou vo vývoji konjugovaných pneumokokových vakcín. Na základe pozorovaní vykonaných v Európe pred uvedením Prevenaru sa odhaduje, že Prevenar 13 pokrýva 73 – 100 % sérotypov (v závislosti od krajiny – v slovenskej štúdii vyšlo 86 % na Slovensku, graf 3), ktoré spôsobujú invazívne pneumokokové ochorenia u detí do 5 rokov (3, 7). Očakáva sa, že ďalšou generáciou pneumokokových vakcín budú proteínové vakcíny, ktoré by mali poskytnúť ochranu proti všetkým sérotypom pneumokoka.

### Záver

Pneumokok je baktéria bežne prítomná v nosohltane. Nosičstvo je zvyčajne neškodné (samotné nosičstvo nie je potrebné preliečiť antibiotikami). Najdôležitejším faktorom určujúcim virulenciu *S. pneumoniae* je jeho polysacharidové puzdro. Nosičstvo, morbidita a mortalita je ovplyvnená sérotypom pneumokoka. PCV7 preukázala vysokú účinnosť (priama účinnosť u očkovanej populácie a herd efekt), po zavedení vakcinácie sa zmenila distribúcia sérotypov. Zmeny v distribúcii sérotypov pneumokoka

**Graf 3.** Invazívne pneumokokové ochorenia na Slovensku u detí < 5 rokov v rokoch 2001 – 2003 (7)



ovplyvňuje vek dieťaťa (dospelého), život v kolektívach, geografická lokalita, spotreba antibiotík a stav vakcinácie. Nahradenie sérotypov (replacement) je ťažko predvídateľné, rozdielne sérotypy pneumokoka majú rozdielnu schopnosť v oblasti nosičstva, morbidity, invazivity a mortality. Nosičstvo, morbidita, invazivita a mortalita sú určujúce pri pohľade na dôležitosť prevencie PI v populácii. Sledovanie distribúcie sérotypov (surveillance) je nevyhnutné pre manažment PI do budúcnosti, na Slovensku chýba funkčné národné referenčné laboratórium. Nedodržaním princípov racionálnej antibiotickej liečby vzniká riziko „vyšľachtenia“ a rozšírenia rezistentného sérotypu pneumokoka, ktorý nie je v súčasných konjugovaných vakcínach. Pediatri svojou náplňou a prácou (predpis antibiotickej liečby a očkovanie detí pneumokokovými vakcínami) majú významný vplyv a aj zodpovednosť za zmeny pri rozširovaní nevakcinačných kmeňov pneumokokov v budúcnosti.

### Literatúra

1. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: Report of the committee on infectious disea-

ses. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009: 524–535.

2. Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology. Potential for Misinterpretation. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 301–303.

3. Dluholucký S, Šimurka P. Identifying high-risk groups for pneumococcal vaccination in the Slovak Republic. 2nd Asia-Pacific pneumococcal disease conference, Kuala Lumpur, 18–19 Nov. 2006. Abstract.

4. Hausdorff WP, Brueggemann AB, Hackell JG, Scott JAG. Pneumococcal serotype epidemiology. In: Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH. Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. ASM Press. American Society for Microbiology 2008: 139–160.

5. O'Brien KL, Dagan R, Mäkelä PH. Nasopharyngeal carriage. In: Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH. Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. ASM Press. American Society for Microbiology 2008: 279–300.

6. Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH. Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. ASM Press. American Society for Microbiology 2008.

7. Šimurka P, Dluholucký S, Trupl J, Hupková H. Invazívne pneumokokové infekcie u detí do 5 rokov na Slovensku. *Detský lekár* 2005; 2: 19–23.

### MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Pediatričná klinika, Fakultná nemocnica  
 Legionárska 28, 911 71 Trenčín  
 simurka@fntn.sk

