

# OČKOVÁNÍ PROTI PNEUMOKOKŮM U DĚTÍ

MUDr. Daniel Dražan

Ordinace PLDD, Jindřichův Hradec

*Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) způsobuje velmi závažná tzv. invazivní pneumokoková onemocnění (IPO), jako jsou bakteremie, pneumonie, meningitis, je nejčastějším bakteriálním původcem infekcí horních cest dýchacích (otitis media, sinusitis). Existují 2 typy pneumokokových vakcín, 23valentní polysacharidová a 7valentní konjugovaná. Konjugovaná pneumokoková vakcína je velmi účinná v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění od časného kojeneckého věku a její zavedení umožňuje významné snížení incidence těchto život ohrožujících infekcí. Tato očkovací látka je do určité míry účinná i v prevenci neinvazivních infekcí horních cest dýchacích, jako jsou otitis media.

**Klíčová slova:** *Streptococcus pneumoniae*, pneumokok, pneumokoková polysacharidová vakcína, PPV23, pneumokoková konjugovaná vakcína, PCV7, invazivní pneumokoková onemocnění, IPO, pneumonie, bakteremie, meningitis.

## CHILDHOOD PNEUMOCOCCAL VACCINATION

*Streptococcus pneumoniae*, or pneumococcus, causes invasive disease (IPD), e. g., bacteremia, pneumonia, meningitis, and upper respiratory tract infection (e. g., otitis media, sinusitis). There are two types of pneumococcal vaccine, 23-valent polysaccharide and 7-valent conjugated vaccine. The conjugated vaccine is very effective in preventing invasive pneumococcal disease from early infant age and its introduction significantly reduces rate of these life-threatening infections. This vaccine is to a certain extent effective in preventing noninvasive upper airway infections, e. g. otitis media.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcus, pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23, pneumococcal conjugated vaccine, PCV7, invasive pneumococcal disease, IPD, pneumonia, bacteremia, meningitis.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 1: 39–42

## Úvod

*Streptococcus pneumoniae* či pneumokok způsobuje velmi časté infekce horních cest dýchacích (otitis media, sinusitis) a vzácnější, ale velmi závažná tzv. invazivní pneumokoková onemocnění (pneumonie, bakteremie, meningitis). Po zavedení plošné imunizace konjugovanou vakcínou proti bakterii *Haemophilus influenzae* typ b se stal *S. pneumoniae* druhou nejčastější příčinou bakteriální meningitis u dětí a nejčastější příčinou meningitis u dospělých.

Nejčastější manifestací IPO u kojenců a batolat je bakteremie bez zjištěného ložiska infekce, následuje pneumonie, jen malou částí se na IPO podílí meningitis.

Incidence invazivních pneumokokových infekcí je obtížně zjištělná, protože u většiny těchto onemocnění často není snaha zjistit vyvolávající agens před nasazením antibiotické terapie, s výjimkou meningitis, která tvoří jen malou část celkového počtu IPO. Uváděné hodnoty incidence v jednotlivých zemích se pohybují u dětí do 2 let od 10 po více než 100 na 100 000 obyvatel. Pro Českou republiku nejsou z výše uvedených důvodů epidemiologická data dostupná. Celosvětově na pneumokokové infekce umírají ročně asi 2 miliony lidí, z toho asi 1 milion dětí, převážně na pneumonii v rozvojových zemích. Pneumokoky jsou nejčastějším bakteriálním vyvolatelem komunitní pneumonie, otitis media a akutní bakteriální rhinosinusitis.

## Typy vakcín

Polysacharidová pneumokoková vakcína obsahuje 23 typů purifikovaných pneumokokových poly-

sacharidů, které nejčastěji způsobují pneumokokové infekce. Tato vakcína se označuje PPV23 a v České republice je registrována pod názvem Pneumo23 firmy Aventis Pasteur.

Bakteriální polysacharidy jsou T-independentními antigeny, stimulují specifické B-lymfocyty, ale nejsou schopny stimulovat T-lymfocyty. T-independentní antigeny indukují reakci imunního systému, která není dlouhodobá, nezpůsobují dostatečnou anamnestickou (booster) reakci při reexpozici nativnímu polysacharidu. Kojenci a malé děti reagují špatně na T-independentní antigeny, a proto jsou pro ně polysacharidové vakcíny málo imunogenní a málo účinné.

V konjugovaných vakcínách jsou pneumokokové polysacharidy navázány na proteinové nosiče. Zatím jedinou dostupnou očkovací látkou tohoto typu je heptavalentní vakcína (PCV7) Prevenar firmy Wyeth, ve které jsou pneumokokové polysacharidy konjugovány na netoxickou variantu difterického toxinu CRM197 (CRM = cross-reactive material) a adsorbovány na adjuvans fosforečnan hlinitý.

Konjugací polysacharidu na protein se mění imunitní odpověď vůči polysacharidům z T-independentní na T-dependentní. T-dependentní antigeny jsou velmi dobře imunogenní již v kojeneckém věku a při reexpozici dochází k silné booster reakci.

PCV7 byla v USA schválena a doporučena k rutinní imunizaci v roce 2000 a od následujícího roku je pod názvem Prevenar dostupná v řadě rozvinutých zemí, ve kterých se též postupně začleňuje do očkovacích kalendářů. Na náš trh se dostala v roce 2005.

## Pneumokokové sérotypy

Pouzdro *Streptococcus pneumoniae* obsahuje polysacharidy, které jsou hlavním faktorem virulence bakterie. Podle antigenní charakteristiky kapsulárního polysacharidu rozlišujeme 90 sérotypů pneumokoků zařazených do 40 séroskupin. Do jedné séroskupiny patří sérotypy se zkříženou protilátkovou reaktivitou a ty jsou označeny stejným číslem (například 19A a 19F). Většina onemocnění na celém světě je způsobena jen některými séroskupinami, i když se jejich distribuce může v jednotlivých zemích i v jednotlivých letech odlišovat.

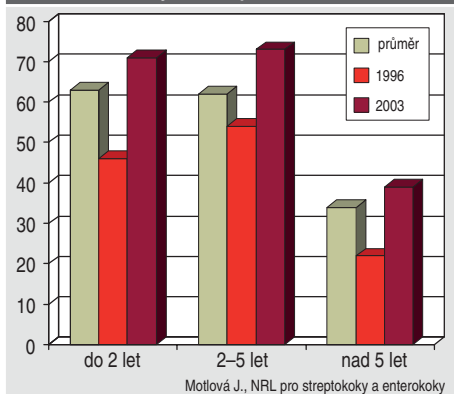
PPV23 obsahuje většinu sérotypů způsobujících invazivní pneumokoková onemocnění.

Heptavalentní konjugovaná vakcína obsahuje pneumokokové sérotypy 4, 9V, 14, 18C, 19F a 23F. Všeobecně lze říci, že stupeň pokrytí virulentních sérotypů PCV7 klesá s věkem a je nejvyšší právě ve věkové kategorii dětí do 5 let indikované k očkování. Tato očkovací látka byla původně formulována pro podmínky Spojených států amerických, a proto dosahuje nejvyššího pokrytí právě v USA (80 % pro děti do 6 let), celosvětově pokrývá 70 % invazivních pneumokokových onemocnění u dětí do 6 let, v Evropě 70–85 %. V České republice v průměru z let 1996–2003 dosahuje u dětí do 5 let nad 60 %. Podíl vakcinačních kmenů na invazivních pneumokokových onemocněních v ČR ve všech věkových kategoriích stoupá, a to u dětí do 5 let až nad 70 % v roce 2003.

## Účinnost

PPV23 je účinná v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění u starších dětí a dospě-

**Obrázek 1. Pokrytí v ČR podle věku**



lých. Imunogenita a protektivní účinnost této vakciny je u dětí do 2 let věku, které mají nejvyšší incidence IPO, nepředvídatelná a vůči některým typům často způsobujícím dětské infekce nízká. PPV23 navíc ne snižuje nasopharyngeální nosičství, a proto neeliminuje zdroj přenosu pneumokoků. Tento typ očkovací látky též není prevencí neinvazivních infekcí.

Oproti tomu PCV7 je imunogenní již v časném kojeneckém věku. Byla prokázána imunogenita i vysoká protektivní účinnost PCV7 vůči invazivním pneumokokovým onemocněním (IPO) způsobeným sérotypy obsaženými ve vakcině a i zkřížená protektivita vůči příbuzným sérotypům. Současně byl prokázán určitý stupeň ochrany i proti neinvazivním pneumokokovým onemocněním. Konjugovaná vakcína též snižuje kolonizaci sliznic pneumokoky, jejichž polysacharidy jsou obsaženy ve vakcině, a tím snižuje jejich přenos na neočkované jedince. Tímto nepřímým účinkem chrání i blízké kontakty očkovacích.

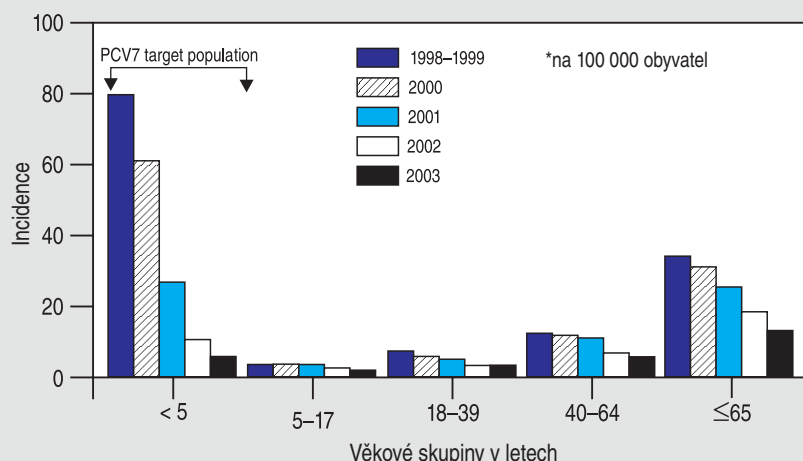
Hlavním cílem PCV7 vakcinace je ochrana před IPO a tohoto cíle dosahuje vakcína s velmi vysokou účinností (více než 95 % pro typy obsažené ve vakcině). Vakcína je účinná v prevenci pneumonií, zejména pak těch s významnějšími rentgenologickými nálezy.

7valentní pneumokoková konjugovaná očkovací vakcína redukuje počet epizod akutních otitis media, s účinností od 6–7 % pro všechny bakteriální otitis media až po 55–65 % pro otitis media způsobených vakcinačními sérotypy pneumokoků. Vakcinace výrazně snižuje incidence při recidivách, intenzitu onemocnění, léčebná selhání konvenční terapií a potřebu tympanostomických trubiček (o 20 %). Dalším velkým příslibem v prevenci otitis media je nová, zatím neregistrovaná vakcína firmy GlaxoSmithKline, která obsahuje 10 pneumokokových sérotypů konjugovaných na hemofilový protein, čímž navozuje protekci i vůči hemofilovým otitis media.

PCV7 též snižuje incidence sinusitidy a nasopharyngeální kolonizaci, v případě vakcinačních typů o 40–70 %. Zvýšení nosičství non-vakcinačních

**Obrázek 2.**

Incidence\* vakcinačních (VT) invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) před a po zavedení konjugované vakciny (PCV7) podle věkových skupin a na 100 000 obyvatel.



\* na 100 000 obyvatel

Pokles VT IPO incidence v roce 2003 ve srovnání se základními hodnotami v letech 1998–1999 je statisticky významný pro všechny věkové skupiny ( $p < 0,05$ )

typů je způsobeno skutečným „replacementem“ nebo odmaskováním sérotypů, které též kolonizovaly nasopharynx.

Vakcinace snižuje kolonizaci penicilin-rezistentních pneumokoků u očkovacích i jejich kontaktů.

Ve Spojených státech amerických byl prokázán významný pokles incidence IPO po zahájení plošného očkování ve všech věkových kategoriích i mimo očkování jedince. Tímto nepřímým účinkem plošná vakcinace zabránila více případům IPO než přímým účinkem na cílové věkové kategorie. Nepřímý účinek vakcinace je nejvýraznější ve starších věkových kategoriích, ale byl prokázán i u novorozenců a kojenců příliš mladých pro očkování. U lidí nad 65 let došlo k poklesu incidence IPO způsobených vakcinačními typy o 80 %.

Heptavalentní pneumokoková vakcína obsahuje typy odpovědné za velkou část k antibiotikům rezistentních pneumokokových infekcí. Po zavedení plošné vakcinace v USA došlo kromě celkového poklesu incidence IPO i k poklesu incidence IPO způsobeným rezistentními pneumokokovými kmeny. Určitý posun v prevalenci sérotypů v USA (nárůst non-vakcinačních typů) nic nemění na faktu celkového poklesu incidence invazivních pneumokokových onemocnění v očkovacích i neočkovaných věkových kategoriích a je ve prospěch méně invazivních a méně rezistentních kmenů.

## Nežádoucí účinky

Lokální nežádoucí účinky (erytém, edém, indurace, bolestivost) a horečka nad 38 stupňů jsou po PCV7 velmi časté (= nad 10 %). Lokální reakce jsou po PCV7 méně časté než po u nás ještě stále používané DTwP vakcině, ale častější než po DTaP. Horečka je po kombinaci hexavakciny s PCV7 čas-

tější než po izolované aplikaci hexavakciny. Vakcína obsahující wP složku zvyšuje riziko horečky, a proto se při současné aplikaci PCV7 a DTwP doporučuje preventivní podávání antipyretika. K velmi častým reakcím patří také podrážděnost, neklid, neklidný spánek, spavost, nechutenství, zvracení a průjem, často (1–10 %) bývají velké lokální reakce a horečka nad 39 stupňů, k méně častým (0,1–1 %) nežádoucím účinkům patří vyrážky a kopřivka.

Křeče včetně febrilních jsou po PCV7 vakcině vzácné (0,01–0,1 %). PCV7 v porovnání s kontrolní vakcinou mírně zvyšuje při kombinaci s rutinními vakcinami riziko febrilních křečí, zejména při současné aplikaci s DTaP. Riziko febrilních křečí při současné aplikaci s DTaP je přibližně 1 : 7 000 (menší než po samostatné aplikaci DTwP). Jakýkoli křečový stav v anamnéze je další indikací k preventivnímu podání antipyretika.

## Kontraindikace

Jedinou trvalou kontraindikací je alergická reakce na předchozí dávku vakciny nebo některou její složku.

## Očkovací schéma a indikace

Vakcína o objemu 0,5 ml se aplikuje intramuskulárně stejným způsobem jako ostatní očkovací látky a je možné ji podat současně s jakoukoli jinou očkovací látkou (do jiného místa). Při včasné zahájení vakcinace je běžné současné podání s rutinními vakcinami kojeneckého věku, což v České republice znamená současnou aplikaci s hexavakcinou DTaP-HBV-IPV/Hib.

V USA je PCV7 od roku 2000 indikována pro všechny děti ve věku 2 měsíce až 2 roky a pro děti ve věku 2 roky až 5 let se zvýšeným rizikem pneu-

mokokových infekcí. Měla by být zvažována pro všechny děti v této věkové kategorii s prioritou u dětí do 3 let a u dětí navštěvujících kolektivní zařízení. Od zahájení plošné vakcinace v USA je vakcína postupně zařazována do rutinního očkovacího kalendáře v řadě dalších, zejména evropských zemí.

V České republice hradí očkování stát podle vyhlášky č. 537/2006 Sb. pro děti s některými patologickými stavy predisponujícími ke zvýšenému riziku získání nebo závažnějšímu průběhu pneumokokových infekcí.

Pro zdravé děti očkování v plné výši hradí rodiče.

Očkovací schéma používané v USA zahrnuje 3 dávky vakciny v prvních 6 měsících (minimální interval 28 dní) s booster dávkou ve 12 až 18 měsících. Některé evropské země používají schémata s pouze s 2 dávkami v prvním půlroce a booster dávkou v 1 roce. Při zahájení ve 2. půlroce se dávají již jen 2 dávky a booster stejně. Poslední dávka vakciny (booster) by se neměla podat dříve než v 1 roce a nejméně 8 týdnů

po předchozí dávce. Při zahájení po 1. roce se dávají 2 dávky v intervalu 8 týdnů, po 2 letech stačí k imunizaci u zdravých dětí již jen 1 dávka.

S narůstajícím věkem klesá počet dávek potřebných pro kompletní imunizaci, ale pozdním zahájením očkování se ztrácí pokrytí nejmladší věkové kategorie s nejvyšší incidencí pneumokokových infekcí.

Při zahájení vakcinace v prvním půlroce věku 1 dávka není účinná, 2 dávky poskytují určitou, ale ne absolutní ochranu. Většina jednoletých dětí je chráněna již předchozími 3 dávkami, 4. dávka slouží jako booster titru protilátek a k pokračující ochraně.

Nedonošené děti mají proti termínovým zvýšené riziko IPO a měly by být očkovány konjugovanou pneumokokovou vakcinou podobně jako u ostatních očkování podle chronologického (a ne korigovaného) věku. Očkovací látka je pro nedonošené děti dostatečně imunogenní a frekvence nežádoucích reakcí je obdobná jako u dětí donošených.

Pro děti nad 5 let s rizikovými diagnózami není PCV7 kontraindikována, ale nepřináší žádnou výho-

du proti PPV23, která pokrývá větší počet sérotypů. Děti nad 5 let věku, dospělí s rizikovými diagnózami a všichni dospělí nad 65 let věku by měli být očkovaní polysacharidovou vakcinou (PPV23).

Pro děti ve věku 2–5 let s rizikovými diagnózami existují očkovací schémata obsahující PCV7 i PPV23.

### Budoucí vývoj

Velmi brzy se pravděpodobně dočkáme konjugovaných očkovacích látek obsahujících vyšší počet sérotypů a jiné proteinové nosiče (GlaxoSmithKline, Wyeth). Ve vzdálenější budoucnosti jsou proteinové vakciny, které nebudou typově specifické, nebo vakciny s přirozenějšími a příjemnějšími cestami aplikace (intranazální, orální).

#### MUDr. Daniel Dražan

Ruských legií 352, 377 01 Jindřichův Hradec  
e-mail: daniel.drazan@quick.cz