

PNEUMOKOKOVÉ NÁKAZY A MOŽNOSTI PREVENCE

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Pneumokoková onemocnění patří mezi nejčastější respirační bakteriální onemocnění postihující různé věkové kategorie. U dětí do dvou let věku a naopak u osob nad 65 let věku bývají klinické průběhy nejzávažnější. V dětském věku způsobuje *Streptococcus pneumoniae* pestrý škálu různých onemocnění od nejzávažnějších invazivních, jako jsou meningitidy a septikémie, přes pneumonie až po život zpravidla neohrožující, avšak o to častější akutní otitidy a sinusitidy. Incidence pneumokokových onemocnění se v různých zemích liší. Ve stávající situaci je aplikována v EU buď plošná strategie, nebo očkování rizikových skupin. U plošného přístupu se uplatňují schémata 2 plus 1 nebo 3 plus 1.

Klíčová slova: pneumokoky, invazivní pneumokoková onemocnění, akutní zánět středního ucha, pneumokoková konjugovaná vakcína, plošné očkování.

PNEUMOCOCCAL DISEASES AND POSSIBILITIES OF PREVENTION

Pneumococcal diseases belong among the most frequent respiratory bacterial diseases, afflicting various age cohorts. In children under 2 years of age and vice versa in persons 65 and above are clinical courses the most serious. *Streptococcus pneumoniae* causes diverse form scale of various diseases in childhood ranging from the most serious invasive like meningitis and septicemias through pneumonias up to life as a rule not threatening but all the more frequent acute otitis and sinusitis. Incidence of pneumococcal diseases varies in different countries. Either the mass immunization strategy or risk group strategy are applied in the EU in current situation. Among the mass strategies schedules 2 plus 1 or 3 plus 1 are put on.

Key words: pneumococci, invasive pneumococcal diseases, acute otitis media, pneumococcal conjugate vaccine, mass immunization.

Pediatr. pro Praxi, 2008; 9(2): 98–101

Pneumokoky a akutní zánět středního ucha

S. pneumoniae je významným patogenem, který ovlivňuje celosvětovou morbiditu a mortalitu. Studie s 9valentní pneumokokovou vakcínou v Gambii prokázala celkové snížení mortality. Tyto výsledky jednoznačně potvrdily dominantní úlohu *S. pneumoniae* mezi původci infekčních onemocnění (7). Klíčovou úlohu v patogenezi a epidemickém šíření onemocnění hraje nazofaryngeální nosičství. Tento fenomén potvrzují výrazně vyšší hodnoty nosičství u dospělých v rodinách s dětmi ve srovnání s bezdětnými rodinami. Význam nosičství však s věkem klesá.

Imunitní systém nemůže zabránit vlastní kolonizaci sliznice, avšak při správné funkci omezí perzistenci agens na sliznici či zamezí pronikání do dalších tělesných systémů. Závažnější formy onemocnění vznikají, když se pneumokok dostává do původně sterilních tkání, tehdy mluvíme o invazivních onemocněních, neboť došlo k překonání ochranných bariér. Mezi invazivní onemocnění patří meningitidy, kdy dochází k průniku pneumokoků hematoencefalickou bariérou, a sepse či bakteriémie, když bakterie invaduje krevní řečiště. Diagnostika bakteriemií závisí zejména na četnosti a stupni, na kterém se provádí hemokultura. Pokud je odsou- vána až do nemocnice, je logicky pozitivní záchyt významně redukován. Standardně mezi invazivní onemocnění nepatří pneumonie. Ovšem tam, kde je při pneumonii pozitivní hemokultura, již o invazivním

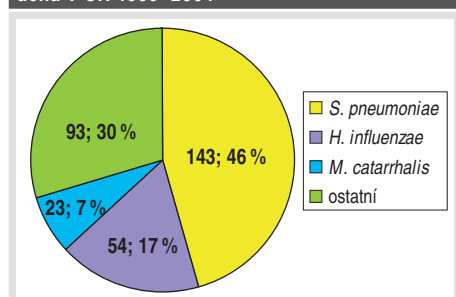
onemocnění hovoříme (5, 6, 8). Výskytu a problematice invazivních pneumokokových onemocnění jsem se věnoval v č. 6 z roku 2006 (11). Proto se nyní budu detailněji zabývat problematikou neinvazivních pneumokokových onemocnění, zejména akutních otitid.

Akutní zánět středního ucha je jednou z nejčastěji diagnostikovaných dětských infekcí nejen v industrializovaném světě, ale i ve světě rozvoje. Onemocnění je nejvíce prevalentní v kategorii pod 2 roky. Existují práce, které udávají výskyt až u 60–100 % dětí do 2 let věku, jiní autoři hovoří o 30–60 %. My jsme takto vysoké hodnoty v podmínkách ČR na souboru 5 000 dětí nepotvrdili, avšak i naše hodnota prokazující výskyt klinicky závažných otitid, které vedly k návštěvě pediatra či otorinolaryngologa u 20 % dětí, představuje enormní medicínské a zejména ekonomické břemeno (12).

Ačkoliv je akutní zánět středního ucha obvykle klinicky mírný, může vyústit v komplikace, jako je například převodní nedoslýchavost. Komplikací může být i rekurentní otitida, která je hlavní indikací k umístění ventilačních trubiček. Dvěma vedoucími patogeny jsou *S. pneumoniae* a netypovatelný *H. influenzae*. Třetím nejčastějším původcem akutního zánětu středního ucha je *M. catarrhalis*. V České republice jsme prokázali výskyt *S. pneumoniae* u akutního zánětu středního ucha u kojenců a dětí pod 2 roky věku v 46 % případů. *H. influenzae* tvořil 17 % izolátů (obrázek 1). Právě pneumokokové otitidy jsou zpravidla klinicky nejzávažnější. V praxi exis-

tuje řada terapeutických možností, jak postupovat proti tomuto zánětu. Názory se vyvíjí a dva póly tvoří okamžité nasazení antibiotika a paracentéza nebo tympanocentéza bez antibiotik. V řadě případů se jedná spíše o tradici než o zcela evidence-based postupy. V současné době se vážně diskutuje možnost odložené aplikace antibiotik o 48 až 72 hodin. Tento postup (při odkladu o 72 hodin) vedl k ušetření antibiotik u 2/3 postižených, kteří se spontánně vyhojili. Rizika komplikací u těžších průběhů však tímto postupem zcela eliminována nejsou. Z těchto důvodů je i zde výhodné vakcinovat, i když stávající konjugovaná vakcína má celkovou účinnost proti AOM u sérotypů pokrytých vakcínou kolem 57 % a celková účinnost je limitována na cca 6–8 %. My jsme prokázali při identické specifické účinnosti, celkovou účinnost (bez rozdílu původce) kandidátní 11valentní vakcíny 33 % (4, 9, 12). Rozdíl je zejména v kombinovaném účinku kandidátní vakcíny proti netypovatelnému *H. influenzae*. Důležité je však říci, že

Obrázek 1. Původci akutního zánětu středního ucha v ČR 1999–2004



konjugované pneumokokové vakcíny jsou primárně konstruovány jako vakcíny proti invazivním pneumokokovým onemocněním. Jednotlivé sérotypy se liší právě podle invazivity onemocnění i podle věku.

Možnosti imunizace

I když existují různé terapeutické možnosti, budoucnost celosvětového boje s pneumokokovými nákazami je jednoznačně v prevenci. Imunogenita stávajících polysacharidových vakcín u kojenců a malých dětí je však velmi chudá, a vakcíny nejsou proto doporučovány u věkové kohorty pod dva roky věku a zároveň neposkytují významnou ochranu proti slizničním pneumokokovým infekcím nebo proti šíření rezistentních pneumokokových kmenů z člověka na člověka. Tato slabá imunogenita polysacharidových vakcín u malých dětí se vztahuje k podstatě polysacharidové molekuly, která se chová jako na T-buňkách nezávislá. Dalším důležitým faktorem je neschopnost indukovat imunologickou odpověď. Kovalentní pokoutování polysacharidového antigenu proteinovým nosičem mění antigen na dependentní na T-buňkách. Antigen prezentující buňky jsou schopny protein zpracovat a prezentovat peptidy pomocným T-lymfocytům za pomoci HLA II. To stimuluje B-buňky k vyvržení do podoby plazmatických buněk nebo paměťových buněk. Polysacharidovým vakcínám však nepochybně ještě neodzvono. Vzhledem k širšímu pokrytí mají u starší generace prioritu zejména v souvislosti s posledními pracemi analyzujícími vliv pneumokoků na úmrtnost při pandemiích chřipky.

První konjugovaná pneumokoková vakcína byla licencována v USA jako 7valentní vakcína konjugovaná na protein CRM₁₉₇. V roce 2000 byla zavedena do plošného schématu v USA. Efekt dlouhodobého používání konjugovaných pneumokokových vakcín je zcela nepopiratelný. V USA došlo k poklesu rizika invazivního pneumokokového onemocnění o 79%, návštěvy u lékaře s diagnózou otitis media poklesly o 118 na 1 000. Výskyt otitis media se pak snížil o 10% u dětí pod 2 roky věku a o 4% u dětí v kohortě 2–5 let. Došlo k výrazné redukci výskytu a cirkulace serotypů krytých vakcínou, a tedy zejména rezistentních sérotypů. Konjugovaná vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. U dětí ve věku 2–6 měsíců je nutno aplikovat tři dávky po 0,5 ml, s přestávkami nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 až 3 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Dříve neočkovaní starší kojenci ve věku 7–11 měsíců by měli obdržet dvě dávky po 0,5 ml, s přestávkou nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12–23 měsíců by měly dostat dvě dávky po 0,5 ml s přestávkou nejméně 2 měsíce mezi nimi.

U dětí ve věku 24 měsíců až 5 let postačí jedna samostatná dávka. Potřeba přeočkování nebyla stanovena, i když se diskutuje o případném boosteru.

Délodobější zkušenosti však přinášejí i některé negativní poznatky, které je potřebné v dlouhodobém horizontu vyřešit. Spektrum pokrytí jednotlivých sérotypů není optimální. Zejména je v současnosti zdůrazňována role sérotypů 1 a 5, které se v řadě zemí výrazně podílejí na incidenci invazivních pneumokokových onemocnění. Problémem se jeví i fenomén replacementu (kompetitivní náhrady sérotypů krytých vakcínou jinými pneumokokovými sérotypy, kompenzačním nárůstem netypovatelných hemofilů či případně jiných patogenů). Tento efekt zatím není výrazný a neohrožuje podstatu vakcinace, neboť nové pneumokokové sérotypy nejsou výrazně patogenní a i jejich rezistence je omezená. Jedinou výjimkou je sérotyp 19A. Jeho prudký nárůst v USA ukazuje, že pro příští generace vakcín je potřeba pokrýt i tento sérotyp společně s již zmíněnými sérotypy 1 a 5. U indikace proti akutní otitidě je třeba pokrýt i netypovatelné hemofily jako druhý nejčastější vyvolávající patogen (2, 3).

Neustále se diskutuje o pokrytí pneumokokových konjugovaných vakcín. Někteří tvrdí, že plošné očkování nemůže vyřešit celkovou situaci, neboť vakcína chrání pouze proti omezenému počtu pneumokokových sérotypů běžných v USA, avšak dle šetření, které probíhalo v ČR v letech 1996–2003, pokrývá sedmivalentní vakcína v ČR 63,1% sérotypů zjištěných u dětí do 2 let věku, 62,3% dětí ve věku 2–5 let a 34,3% u osob starších 5 let (10). Současná data SZÚ (Motlová J., 2007) z let 2000–2006 pro věk 0–1 let hovoří o pokrytí 66% a v kategorii 1–4 roky 65,1%. Je známo, že pokud je pokrytí nad 60%, je použití vakcíny indikováno. Odpůrci rovněž argumentují rovnováhou mezi úbytkem počtu onemocnění vyvolaných sérotypy, proti kterým se očkuje, a nárůstem počtu onemocnění vyvolaných sérotypy, které ve vakcíně zahrnuté nejsou. Tento fakt je velmi účelově prezentován. Náhrada některých sérotypů zejména 19A nemusí být vůbec problémem vakcinace. Zdá se, že tento sérotyp narůstá i tam, kde se vůbec neočkovalo a není vysvětlitelné ani zavlečením z jiných oblastí, například nárůst sérotypu 19A v Izraeli a Jižní Korei, kde se konjugovaná pneumokoková vakcína doposud nepoužívala. Náhrada sérotypem 19A se rozhodně nevyskytuje plošně ani v USA a v Evropě je naprosto minimální. I případná náhrada, která sice může znamenat výrazný procentuální nárůst, je z hlediska absolutních počtů s pozitivním efektem na vakcínou pokryté sérotypy naprosto nesrovnatelná, neboť sérotyp 19A se vyskytoval před nárůstem velmi omezeně. Přesto stávající vakcína

není určitě konečným řešením. Připravovaná 13valentní vakcína (Wyeth) má rozšířené spektrum, které pokrývá i problematický sérotyp 19A.

Rozvinuté země, včetně EU, řeší v současnosti, jakým způsobem přistoupit k plošnému očkování. Řada zemí preferuje pouze očkování rizikových skupin podobně jako zatím ČR. Tento přístup je však pouze mezičlánkem v přechodu na plošnou strategii. Rizikové skupiny vyjmenovává v ČR vyhláška č. 537/2006 Sb. O plošném očkování v ČR se uvažuje nejdříve od 1. 1. 2009. Na Slovensku vypadá situace příznivěji a je zde snaha zavést plošné očkování v průběhu roku 2008. V plošných evropských strategiích se uplatňují schémata 2 plus 1 nebo 3 plus 1. Nevýhodou schématu 2 plus 1 je bohužel poněkud nižší hladina protilátek u sérotypů 6B a 23F, které se v ČR masivně vyskytují, a zavedení tohoto schématu by mohlo účinnost očkování výrazně limitovat. Studie zatím ještě stále probíhají, a proto jsou k dispozici pouze předběžné závěry. Tyto však svědčí o tom, že po booster dávce je efekt obdobný u obou schémat. Problém tedy nastává pouze v době mezi termínem aplikace třetí dávky a booster dávkou, kdy u výše zmíněných sérotypů dochází k reálnému poklesu. Tato skutečnost by se zřejmě neměla projevit u invazivních onemocnění, kdy se předpokládá kvalitativní efekt po dosažení určité hladiny protilátek ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) bez ohledu na její výši (1). Naopak se ale zdá, že hladiny protilátek hrají svoji úlohu u pneumonií či jiných neinvazivních pneumokokových onemocnění. Zatím se neobjevily země, které by imitovaly postup jednodávkových či dvoudávkových schémat u meningokoků nad 1 rok věku. Tato schémata jsou sice ekonomicky výhodná, ale závažná pneumokoková onemocnění se bohužel vyskytují právě ve věkové kohortě pod jeden rok věku.

Závěr

Rozvinuté země řeší v současnosti dilema, zda prioritně zavést očkování proti pneumokokům, rotavirům nebo lidským papilomavirům, případně jejich kombinaci. Zásadní limitací jsou ekonomické náklady. Dá se říci, že v souladu s prioritami WHO naprostá většina rozvinutých zemí zavedla nejdříve očkování proti pneumokokům, nyní se zavádí rotavirová vakcína a pět zemí EU již zavedlo očkování proti lidským papilomavirům. O pneumokokové vakcíně se však významně uvažuje i celosvětově, neboť dopad takového opatření by byl obrovský. Bohužel zatím se nepodařilo snížit cenu konjugované vakcíny. Zkušenosti zemí, kde plošné očkování již bylo zavedeno, ukazují, jak velký dopad má zejména na snížení výskytu invazivních pneumokokových onemocnění, pneumonií, akutních zánětů středního

ucha, pozoruhodný je i nepřímý efekt na cirkulaci vakcíně specifických typů pneumokoků u starších věkových skupin díky eliminaci primárních zdrojů. Ve svém důsledku tak dochází k významnému snížení incidence i u dospělé populace, která vakcinována není.

*Podporováno výzkumným záměrem
FVZ0000502.*

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
Fakulta vojenského zdravotnictví FN
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
e-mail: prymula@pmfhk.cz

Literatura

1. Balmer P, Borrow R, Findlow J, Warrington R, Frankland S, Waight P, George R, Andrews N, Miller E. Age-Stratified Prevalences of Pneumococcal-Serotype-Specific Immunoglobulin G in England and Their Relationship to the Serotype-Specific Incidence of Invasive Pneumococcal Disease Prior to the Introduction of the Pneumococcal 7-Valent Conjugate Vaccine. *Vaccine Immun*, Nov. 2007; 14(11): 1442–1450.
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Kayhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Makela PH, Lockhart S, Erola M. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *New Engl J Med* 2001; 344(6): 403–409.
3. Fireman B, Black S, Shinefield H, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(1): 10–16.
4. Handley JO. 2002. Otitis media. *N. Engl. J. Med.* 347: 1169–1174.
5. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographic differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; 357: 950–952.
6. Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. *Eur J Ped* 2002; 161 (Suppl. 2): 135–139.
7. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1341–1348.
8. Konradsen HB, Kaltoft MS. Invasive pneumococcal infections in Denmark from 1995 to 1999: Epidemiology, Serotypes, and Resistance. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2002; 9(2): 358–365.
9. Marchetti F, Ronfani L, Nibali SC, Tamburlini G. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Personal. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2005, 159(7): 679–684.
10. Motlová J. Distribuce sérotypů a séro skupin *Streptococcus pneumoniae* u pacientů s invazivními pneumokokovými onemocněními v České republice v letech 1996–2003: podklady pro vakcinační strategii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2005; 1(54): 3–10.
11. Prymula R. Invazivní pneumokoková onemocnění – incidence ve světě a implikace pro ČR. *Pediatr pro Praxi*, 2006; 7(6): 334–337.
12. Prymula R, Peeters P, Chrobok V et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740–748.