

Trendy v prevenci pneumokokových infekcí u dětí

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

Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Očkování proti pneumokokům tvoří dnes již základní stavební kámen očkovacích kalendářů v naprosté většině vyspělých zemí světa. Za zcela nepopiratelný úspěch je možno považovat zásadní snížení invazivních pneumokokových onemocnění v USA. S odstupem několika let se ale zdá, že ne všechny problémy byly vyřešeny. V USA je hlavním problémem sérotyp 19A, který sice celkový benefit nevyvrací, ale nepochybně celkový dopad snižuje. Podobně náhrada nevakcinačními kmeny v některých dalších zemích snižuje celkovou účinnost tohoto opatření. Budoucí vakcíny budou mít jistě větší pokrytí, otázkou však je, jestli i ony vyřeší bezesbýtku všechny nezodpovězené otázky, nebo bude nutné používat jiný typ vakcín, např. proteinové.

Klíčová slova: očkovací kalendář, IPO, pneumokoková konjugovaná vakcína, *S. pneumoniae*.

Trends in prevention of pneumococcal infections in children

Immunization against pneumococci creates today already a cornerstone of immunization calendars in vast majority of developed countries worldwide. A major reduction of invasive pneumococcal diseases in US is possible to consider as quite unquestionable success. In the course of few years all problems seem not to be solved. Serotype 19A is a major issue in US, which otherwise did not disprove the total benefit, however no doubts it limits overall impact. Similarly a replacement with non-vaccine serotypes in some other countries decreases overall efficacy of such a provision. Future vaccines will have indeed extended coverage, however question is, if even they solve all unanswered questions fully or it will be necessary to use different type of vaccines, e.g. protein.

Key words: immunization calendar, IPD, pneumococcal conjugated vaccine, *S. pneumoniae*.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(4): 227–232

S. pneumoniae je jedním z nejvýznamnějších vyvolavatelů onemocnění jak invazivních, tak neinvazivních v celosvětovém měřítku. Invazivní onemocnění jsou ta onemocnění, kde je pneumokok izolován z původně sterilního prostředí, tedy hlavně meningitidy a bakteriémie. Standardně mezi invazivní onemocnění nepatří pneumonie. Ovšem tam, kde je při pneumonii pozitivní hemokultura, již o invazivním onemocnění hovoříme (1). Pneumokoky jsou fakultativně anaerobní a většina je kryta povrchovým polysacharidem. Právě ten umožňuje jejich typizaci. Dnes je popsáno na 40 skupin a identifikováno přes 91 různých sérotypů pneumokoků, poslední z nich je sérotyp 6C a ukazuje se, že pravděpodobným 92. bude sérotyp 6D. Pouhých 6 séro skupin odpovídá za přibližně 70 % všech invazivních onemocnění.

Zdálo by se, že naše cíle jsou vcelku jednoduché – eliminovat z populace tento patogenní mikroorganismus a zamezit vývoji jak invazivních, tak neinvazivních onemocnění. I cesta k naplnění tohoto snu se zdá být poměrně přímočará. Je třeba vyvinout polyvalentní vakcínu, která by pokrývala všechny patogenní důležité sérotypy, a máme vyhráno. Ukazuje se však, že pneumokok je jeden z nejkomplicovanějších mikroorganismů vůbec, hlavně s ohledem na jeho ekologii. Pomineme-li první pokusy s inaktivovanými vakcínami, dostáváme se do doby, kdy byla takzvaně optimalizována

pneumokoková polysacharidová vakcína a její vývoj se zastavil na 23 valencích. Tento úzus byl všeobecně akceptován a k dalšímu vývoji již nedošlo. Tato vakcína rozhodně splnila svou úlohu a prokázala svou účinnost v populaci nad 2 roky věku. To, co jí bylo vytýkáno, byla neúčinnost právě u nejmladší populace, kdy je pneumokok hroživým původcem. Vakcína má ale i jiné problémy. V poslední době se vyskytly pochybnosti, zda-li je skutečně účinná u původně deklarovaných kategorií, jako jsou jedinci s chronickým základním onemocněním a u populace nad 65 let věku. Podle provedených metaanalýz se zdá, že účinnost je omezena u jedinců, kde není zcela komponován imunitní systém, a jedinců nejvyšších věkových kategorií, kdy již imunitní systém nedokáže adekvátně reagovat na polysacharidovou stimulaci. Naopak v jistém slova smyslu pozitivním zjištěním je skutečnost, že pneumokokové nákazy hrají jednu z klíčových rolí v pandemiích chřipky, neboť významné procento úmrtí bylo až sekundární v souvislosti s bakteriální superinfekcí, zejména právě pneumokoky. Tato skutečnost se promítla i do některých pandemických plánů. Nově byly zavedeny plány na preventivní imunizaci proti pneumokokům v prepandemickém období. I zde se ale vyskytly názory, že eliminace některých patogenních pneumokoků pouze povede k náhradě jiným pneumokokem, což ale u 23valentní vakcíny není příliš pravděpo-

dobné, ale spíše jinou bakterií, jako je například *S. aureus* nebo *H. influenzae*. Výsledný efekt pak bude do značné míry podobný a řada pacientů po prodělaném chřipkovém onemocnění stejně podlehně na nějakou bakteriální superinfekci. Dalším problémem je tzv. hyporesponzivita (snížená odpověď) po opakované aplikaci posilovací dávky, která vedla k přehodnocení očkovacích schémat, a řada autorit více než dvakrát opakovat booster dávku nedoporučuje. V poslední době se začíná uvažovat o dávce s polovičním obsahem polysacharidového antigenu, který by mohl problém hyporesponzivity alespoň částečně eliminovat. Polysacharidová vakcína hraje i nadále důležitou roli u splenektomovaných a dalších imunokompromitovaných dětí. Po základním schématu konjugovanou vakcínou, pokud je aplikovaná v závislosti na věku, následuje jedna až dvě dávky vakcíny polysacharidové.

Obrovským průlomem bylo zavedení konjugovaných vakcín. Již v roce 2000 spatřil světlo světa Prevenar (Prenvar) a jeho výrobce předstihl výrazně konkurenci. Vakcína prokázala výbornou imunogenitu a vedla k prudkému snížení výskytu zejména invazivních pneumokokových onemocnění. Během několika let prakticky vymizely sérotypy pokryté vakcínou a ve Spojených státech se jednoznačně projevil i tzv. herd efekt (kolektivní imunita), kdy došlo k výraznému snížení cirkulace patogenních streptokoků a snížení

nemocnosti i ve vyšších věkových skupinách. V řadě evropských zemí však celkový dopad vakcíny výrazně zaostává za očekáváním právě v důsledku nárůstu sérotypů, které ve vakcíně nejsou pokryty (2).

Konjugované pneumokokové vakcíny (tabulka 1) odstranily základní nevýhodu 23valentní polysacharidové vakcíny, tedy neúčinnost u dětí pod dva roky věku, kdy je břemeno pneumokokových infekcí v dětském věku zdaleka největší. Zatímco vakcína Prevenar (Prevnar) se používá celosvětově již téměř 10 let, nová vakcína *Synflorix*TM je k dispozici od počátku dubna 2009. Tento stav byl dlouhodobě toužebně očekáván, neboť nikdy neprospívá monopolní postavení na trhu. Alespoň dva srovnatelné konkurenční preparáty jednak stimulují další vývoj a zároveň přispívají k regulaci ceny. Vývoj konjugovaných vakcín je nesmírně náročný. To dokumentuje i v současnosti nevídaný časový náskok jednoho výrobce před ostatními, ale i skutečnost, že není možno libovolně přidávat další sérotypy do vakcíny a předpokládat, že původní sérotypy budou automaticky generovat identickou odpověď. Bohužel dochází k vzájemné interferenci mezi jednotlivými sérotypy, tomuto problému čelí oba výrobci. Ukazuje se, že možný další vývoj konjugovaných pneumokokových vakcín může mít své limity a není vyloučeno, že do nových kandidátních konjugovaných pneumokokových vakcín již další sérotypy přidávány nebudou, či budou limitovány počtem přibližně 16 sérotypů (3, 4).

Co může nová vakcína nabídnout ve srovnání s vakcínou stávající? Vakcína byla původně označována jako PHiD-CV. Obsahuje sérotypy 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 a 23F konjugované na protein D (odvozený z kmenů netypovatelného *Haemophilus influenzae*), sérotyp 18C konjugovaný na tetanický toxoid jako proteinový nosič a 19F konjugovaný na difterický toxoid (5, 6). V tomto slova smyslu přináší rozšíření stávajícího spektra o sérotypy 1, 5, 7F. U akutních zánětů středního ucha se sice tyto sérotypy uplatňují v České republice pouze sporadicky, ale jejich úloha u invazivních onemocnění je zcela nepopíratelná. Uvedené sérotypy v řadě zemí světa však v éře 7valentní vakcíny narůstají. Epidemiologická situace v ČR u invazivních onemocnění ukazuje zejména na sérotypy 1 a 7F. Sérotyp 5 se v ČR u malých dětí prakticky neuplatňuje, naopak sérotyp 1 je častým původcem atypických pneumonií s empyémem (7). Výhodou *Synflorixu* je právě širší pokrytí, potenciál ochrany proti netypovatelným hemofilovým onemocněním a vyšší účinnost proti akutnímu zánětu středního ucha. Nevýhodou jsou nižší hladiny protilátek u dvou z deseti sérotypů

ve srovnání s *Prevenarem* a rovněž mírně nižší odpověď D-proteinu na posilovací dávku.

Základní očkovací schéma u vakcíny *Synflorix* je zcela obdobné schématu u *Prevenaru*. U kojenců od 6 týdnů do 6 měsíců věku: tři 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi jednotlivými dávkami, doporučená posilovací dávka s minimálně 6měsíčním odstupem od poslední dávky, přednostně mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte. Očkovací schéma u dříve neočkovaných starších kojenců a dětí ve věku 7–11 měsíců: dvě 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat v druhém roce života s minimálně 2měsíčním odstupem mezi dávkami. Očkovací schéma u dříve neočkovaných dětí ve věku 12–23 měsíců: dvě 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka *Synflorix*TM, dokončili celé očkovací schéma *Synflorix*TM, nicméně kombinovatelnost je v SPC umožněna. V takovém případě je nutno počítat s nižší účinností proti hemofilovým infekcím i proti sérotypům, které nejsou v obou

vakcínách. Indikace nad dva roky věku zatím nebyla schválena, neboť studie u této věkové kategorie ještě probíhají. Populace nad dva roky věku však rozhodně primární cílovou skupinou pro imunizaci proti pneumokokům není.

Zajímavá skutečnost byla zjištěna u sérotypu 3, kdy ve studii POET (8) byla zjištěna nulová účinnost při sledování 11valentní kandidátní vakcíny, na základě podrobné analýzy byl tento sérotyp z finální formulace vyřazen a tak vznikla konečná 10valentní varianta. Sérotyp 3 má odlišnou stavbu (obrázek 1) a zbytnělé polysacharidové pouzdro výrazně tento sérotyp chrání proti imunitnímu systému hostitele. Základním problémem je snížená odpověď po booster dávce, kdy vzhledem ke skutečnosti, že hladiny protilátek jsou mírně nižší než po primárním schématu, je vůbec problematické tuto dávku formálně za booster považovat (9).

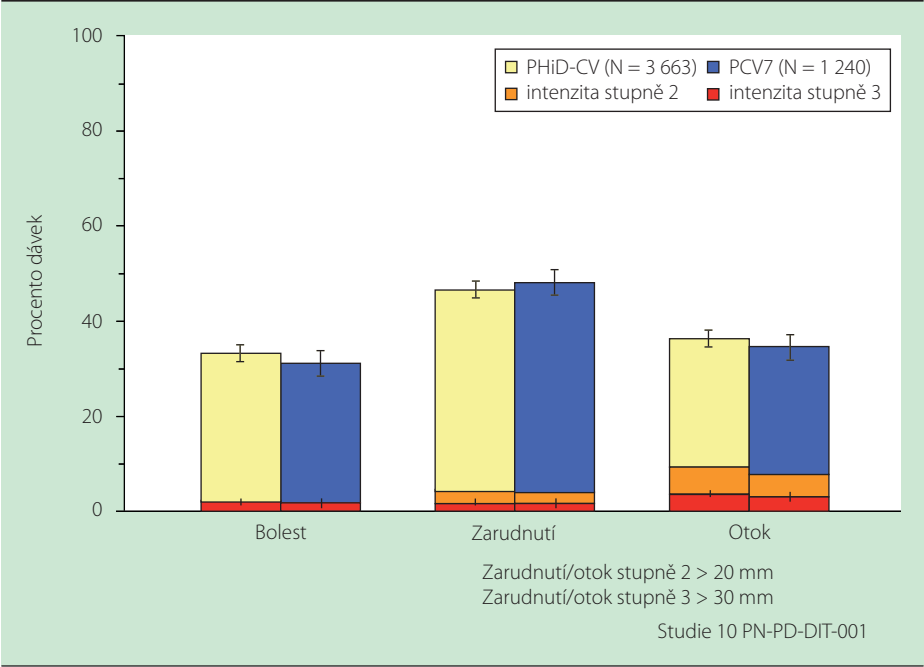
Nežádoucí účinky
a zvláštní upozornění

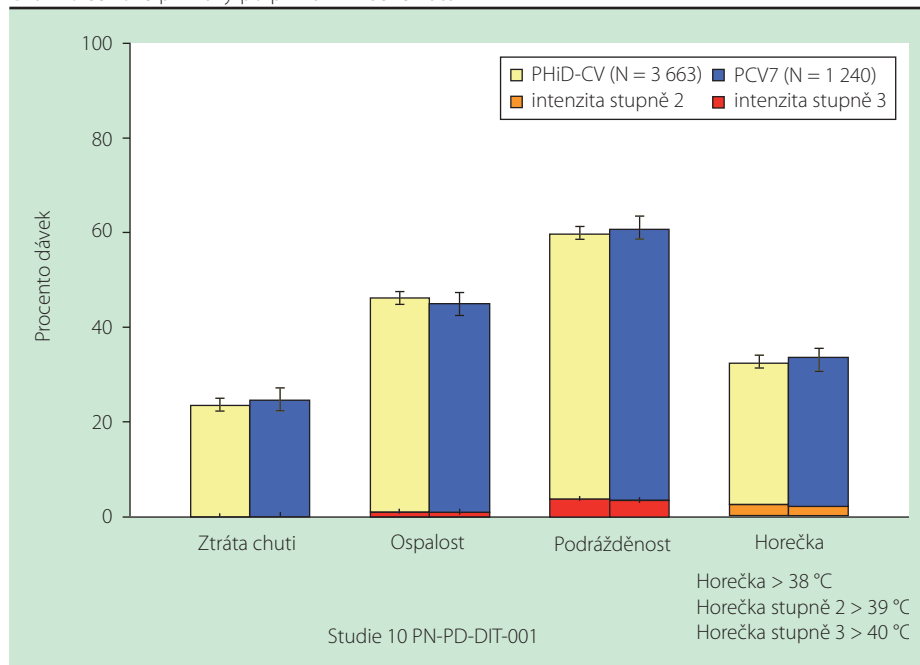
Bezpečnostní profil *Synflorixu* je obdobný vakcíně *Prevenar*. Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 2 roky věku zatím

Tabulka 1. Konjugované pneumokokové vakcíny, které již jsou na trhu či mají předpoklad brzkého zavedení

Název	Výrobce	Rok registrace	Druh vakcíny	Pokrytí sérotypy	Poznámka
Prevnar (Prevenar)	Wyeth	2000 2001 ČR	konjugovaná 7valentní	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	PCV7
Synflorix (PHiD-CV)	GSK	2009 ČR	konjugovaná 10valentní	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	
13vPnC	Wyeth	ve vývoji	konjugovaná 13valentní	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	

Graf 1. Místní příznaky po primárním schématu



Graf 2. Celkové příznaky po primárním schématu

k dispozici. Profylaktické podání antipyretik před nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Údaje však nasvědčují, že profylaktické podání paracetamolu může snižovat imunitní odpověď na *Synflorix*TM. Klinický význam tohoto pozorování, stejně jako vliv jiných antipyretik na imunitní odpověď na *Synflorix*TM, není znám. Přesto profylaktické podání paracetamolu není doporučováno. Naopak profylaktické podání antipyretik se doporučuje u všech dětí, kterým je *Synflorix*TM podán současně s vakcínami s celobuněčnou pertusovou složkou vzhledem k vyšší frekvenci febrilních křečí, a u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí (10, 11).

Podrobné srovnání místních a celkových nežádoucích účinků obou registrovaných pneumokokových vakcín udává graf 1 a 2. Je zcela zřejmé, že obě vakcíny jsou zcela srovnatelné a dobře tolerovatelné.

Možnosti aplikace různých strategií očkování pneumokokovou vakcínou

Effekt dlouhodobého používání konjugovaných pneumokokových vakcín je zcela nepopíratelný. 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 sérotypů krytých vakcínou, a tedy zejména rezistentních sérotypů. Déledobější 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 jím potřeba se vážně zabývat společně s již zmíněnými sérotypy 1 a 5.

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 není zatím velkým problémem s výjimkou některých zemí, jako je např. Španělsko či Francie. 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. Jsou však země, jako je Velká Británie, Holandsko či Francie, kdy celková náhrada nevakcinačními sérotypy je natolik výrazná, že výsledný efekt je

prakticky minimální. Proto je zřejmé, že stávající vakcína není určité konečným řešením. Není stoprocentně jisté, že selekční tlak bude postupovat i v budoucnosti u vícevalentních vakcín a náhrada se může objevit jak u 10valentní, tak 13valentní vakcíny (Wyeth).

V stávající situaci je aplikována v EU buď strategie plošná, nebo očkování rizikových skupin, podobně jako v ČR. Očkování rizikových skupin je však pouze mezičlánkem v přechodu na plošnou strategii. Plošné očkování již zavedlo Slovensko, Maďarsko i Turecko. Rizikové skupiny vyjmenovává v ČR vyhláška č. 537/2006 Sb. ve znění novelizace č. 65/2009 Sb., kdy původní spektrum bylo rozšířeno o očkování dětí s porodní hmotností 1 500 g. O plošném očkování v ČR se uvažuje již minimálně dva roky. Bohužel z řady různých spíše politických důvodů příslušný zákon ještě nebyl schválen. V plošných evropských strategiích se uplatňují schémata 2 + 1 nebo 3 + 1. Schéma 2 + 1 začíná dominovat, hlavně z ekonomických důvodů (1). Nevýhodou schématu 2 + 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 limitovat. 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. Tento efekt by se zřejmě neměl projevit u invazivních onemocnění, ale zdá se, že hladiny protilátek hrají svoji úlohu u pneumonií či jiných neinvazivních pneumokokových onemocnění. Zatím nepublikovaná data ze surveillanc ve Velké Británii ukazují, že přes nižší hladiny protilátek nedochází k průlomovým infekcím u sérotypu 23F, u sérotypu 6B vakcína v tomto období selhává u cca 15% případů.

Závěr

Očkování proti pneumokokovým nákazám je nepochybně jedním z mála, kde se naprosto reálně zvažuje plošný přístup díky bezpečnosti, snášenlivosti a vysoké účinnosti konjugované vakcíny, nejen na úrovni jednotlivých zemí, kde již v řadě z nich bylo plošně zavedeno, ale i celosvětově. Hlavním limitujícím faktorem je zatím cena. 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 někde i nepřímý efekt na cirkulaci vakcíně specifických typů pneumokoků u starších věkových skupin díky eliminaci primárních zdrojů. Ve svém dů-

sledku tak dochází k významnému snížení incidence i u dospělé populace, která vakcinována není. Ukazuje se však, že vzhledem k složitosti pneumokokové epidemiologie i ekologie není možné aplikovat zahraniční data v lokálních podmínkách. Postupně začíná převažovat z ekonomických důvodů schéma 2 + 1. Toto schéma však není schopno eliminovat průlomové infekce způsobené sérotypem 6B. Obrovský pozitivní dopad na eliminaci vakcinačních typů bývá snižován náhradou nevakcinačních typů.

Literatura

1. Prymula R, Pospíšilová K. Současné přístupy k očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou. *Prakt Lék* 2008; 88(2): 106–109.
2. Dinleyici EC, Yargic ZA. Pneumococcal conjugated vaccines: impact of PCV-7 and new achievements in the postvaccine era. *Expert Rev Vaccines*. 2008; 7(9): 1367–1394.
3. O'Brien KL, Santosham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 634–644.
4. World Health Organization Recommendations for production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series 2005; 927: 2.
5. Henckaerts I, Durant N, De Grave D, Schuerman L, Poolman J. Validation of Routine High-throughput Pneumococcal Opsonophagocytosis Assays. Link with Clinical Efficacy. (Abstract DT.07). In: Proceedings of the Program and Abstracts of the 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Alice Springs (Australia); 2–6 April 2006.
6. Ruan MR, Akkoyunlu M, Grubb A, Forsgren A. Protein D of *Haemophilus influenzae*. A novel bacterial surface protein with affinity for human IgD. *J Immunol* 1990; 145: 3379–3384.
7. Krížová P, Prymula R, Marešová V, Motlová J, Beneš C. Pneumokoková onemocnění. *Pediatr. pro Praxi* 2009; 10(Suppl. B): 45 s.
8. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D provide protection against otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae*. *Lancet* 2006; 367: 740–748.
9. Poolman J, Kriz P, Feron Ch, Di-Paolo E, Henckaerts I, Miseur A, et al. Pneumococcal serotype 3 otitis media, limited effect of polysaccharide conjugate immunisation and strain characteristics. *Vaccin* 2009; 27: 3213–3222.
10. Prymula R, Chlibek R, Splino M, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, et al. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable *Haemophilus influenzae*-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, *Haemophilus influenzae* type b and control hepatitis A vaccines. *Vaccine* 2008; 26(35): 4563–4570.
11. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4 Suppl): S109–118.

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

Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzity obrany
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
prymula@pmfhk.cz

