

Konjugované vakcíny v prevenci pneumokokových onemocnění

MUDr. Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. & 3. LF UK, Praha

Streptococcus pneumoniae je bezesporu jedním z nejdůležitějších patogenů uplatňujících se při vzniku pneumonie, meningitid, otitid či sepse v dětském věku. V současné době jsou v prevenci využívány prakticky pouze dva druhy konjugovaných vakcín – Prevenar a Synflorix. Článek shrnuje dosud publikovaná data týkající se jejich účinnosti a bezpečnosti na základě evidence based medicine.

Klíčová slova: konjugované vakcíny, *Streptococcus pneumoniae*, otitis media, pneumonie, meningitis, seps.

Conjugate vaccines in prevention of pneumococcal infections

Undoubtedly, *Streptococcus pneumoniae* is one of the most important pathogens causing pneumonia, meningitis, otitis or sepsis in children. Currently, there are two types of conjugate vaccines used as a prophylaxis in the Czech Republic – Prevenar and Synflorix. The article summarizes so far published data on their efficacy and safety.

Key words: conjugate vaccines, *Streptococcus pneumoniae*, otitis media, pneumonia, meningitis, sepsis.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(5): 344–347

Jedním z nejčastějších patogenů uplatňujících se při vzniku pneumonie, meningitidy, otitidy či sepse v dětském věku či u seniorů je zcela nepochybně *Streptococcus pneumoniae*. Z hlediska virulence se přitom jako nejdůležitější jeví polysacharid C, který je obsažen v jeho stěně a uplatňuje se především jako inhibitor fagocytózy. Dnes je známo, že pneumokoky mohou exprimovat přinejmenším 91 různých typů těchto kapsulárních polysacharidů.

Možnosti vakcinace

Polysacharidová 23valentní vakcína nabízí ochranu před více než 90 % invazivních pneumokokových onemocnění (IPD) v populaci dospělých jedinců, a sice po dobu nejméně pěti let. Tato vakcína je však bohužel prakticky neúčinná u dětí do dvou let z důvodu nedostatečné zralosti jejich imunitního systému, neboť tvorba protilátek vůči polysacharidům pouzdra pneumokoků přímo koreluje s funkčností brzlíku.

U dětí proto nacházejí široké uplatnění tzv. konjugované vakcíny vzniklé vazbou polysacharidů bakteriálního pouzdra s proteinovým nosičem. Ve světě nejrozšířenější je sedmivalentní vakcína, která byla prvně užita ve Spojených státech již v roce 2000 a pokrývá sedm nejvýznamnějších sérotypů (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F), tj. takových, které jsou příčinou většiny IPD v dětském věku. Diskutována v odborném tisku však není pouze účinnost vakcíny ke konkrétním obsaženým sérotypům, ale též účinnost zkřížená, tj. vůči sérotypům strukturně velice podobným.

Účinnost vakcinace

Obecně je možné říci, že účinnost vakcíny do jisté míry koreluje s hladinou naměřených protilátek, obvykle stanovené metodou ELISA. Jako hodnotnější se však v poslední době ukazuje spíše vyjádření jejich opsonizační kapacity (OPA), jejíž výše de facto odpovídá schopnosti imunitního systému přítomné patogeny fagocytovat. Takové vyšetření je však v běžné klinické praxi výrazně méně často užíváno, a to především z důvodu své technické náročnosti (poznámka: dle platných doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) je doporučenou metodou hodnocení titru protilátek stále ELISA (1, 2)).

Zcela recentně však byla hodnocena klinická účinnost výše zmíněné sedmivalentní vakcíny na základě odebraných vzorků sér od dětí po 1 měsíci od podání poslední vakcinační dávky (n = 31). Metodou ELISA byly sledovány titry imunoglobulinu IgG vůči osmi sérotypům (sedm vakcinačních + 19A) a metodou OPA 11 sérotypů (sedm vakcinačních + příbuzné sérotypy 19A a 6A a navíc i sérotypy ve vakcíně neobsažené vůbec, a sice 5 a 7F). Metodou ELISA se titry protilátek pohybovaly v rozmezí 1,84 až 10,49 µg/ml, přičemž u všech dětí byla zjištěna hladina protilátek vyšší než 0,35 µg/ml pro všechny sérotypy, včetně 19A. Rovněž opsonizační index svědčil pro účinnost vakcíny, a to i vůči nevakcinačním příbuzným sérotypům – výrazněji pro 6A. Stejnou metodou byla rovněž detekována přítomnost protilátek vůči sérotypu 7F, méně pak i sérotypu 3 (3).

Popsaná zkřížená reaktivita vůči sérotypu 6A byla mimo jiné rozpoznána i v loňské studii pro-

vedené ve Spojených státech, ve které při aplikaci sedmivalentní vakcíny v letech 1999–2006 výrazně poklesla incidence IPD způsobených právě sérotypem 6A, a sice o 91 % (ze 4,9 na 0,46 případů/100 000 obyvatel; p < 0,05) u dětí mladších 5 let a o 58 % (z původních 0,86 na 0,36 případů/100 000 obyvatel; p < 0,05) u dětí ve věku nad 5 let (4).

Výše zmíněná hladina protilátek, 0,35 mg/l, byla zjištěna metodou ELISA i v jiné práci souborně hodnotící celkem tři dvojité zaslepené studie a autoři tuto hladinu označují v souladu s doporučeními WHO (2) jako minimální pro dosažení protekce (5).

O významu vakcinace a potažmo tak i o účinnosti sedmivalentní vakcíny svědčí nejenom její pevné zakotvení ve stávajících doporučeních WHO (WHO, 2008), ale též i výsledky zcela recentní metaanalýzy publikované pod hlavičkou Cochrane Library. Z jejích výsledků je zřejmý mimo jiné příznivý vliv na výskyt akutního zánětu středouší, což autoři označují především jako významné z pohledu veřejného zdravotnictví (6).

Nejenom účinnost, ale současně i bezpečnost je veličina, která popisuje využití sedmivalentní vakcíny. Zatímco její uvedení do klinického užívání se uskutečnilo již před devíti lety, v ní obsažený proteinový nosič CRM (197) je bezpečně využíván již po více než dvacet let. O velmi příznivém profilu vakcíny Prevenar svědčí souborná práce 5 studií s více než 18 000 dětmi. S analogickým výsledkem přichází rovněž rozsáhlá post-marketinková studie ze Spojených států

čítající více než 162 tisíc subjektů. Toho času bylo celosvětově distribuováno na 198 milionů dávek a na základě velmi příznivého účinnosti/bezpečnostního profilu je její aplikace doporučena Světovou zdravotnickou organizací (7).

Situace na českém trhu

Aktuálně na farmaceutický trh vstoupila též desetivalentní konjugovaná vakcína (Synflorix), která navíc obsahuje sérotypy 1, 5 a 7F, přičemž jako nosiče jsou zde využity protein D odvozený z netypizovatelného *Haemophilus influenzae*, tetanický toxoid a difterický toxoid. Ačkoliv v recentní studii je popisována non-inferiorita této vakcíny po aplikaci celého očkovacího schématu 3 + 1 oproti dnešnímu celosvětovému standardu, kterým je sedmivalentní Prevenar, je nutno zmínit, že ačkoliv se jedná o head-to-head srovnání, porovnávána byla pouze imunogenita, kterou je nutno brát pouze jako jakýsi přibližný obraz samotné reálné účinnosti. Navíc však je vhodné též upozornit, že po primární sérii tří dávek desetivalentní vakcíny byla pozorována inferiorita v imunitní odpovědi pro sérotypy 6B a 23F, které patří k nejvýznamnějším vyvolavatelům IPO u malých dětí v České republice (11).

Stojíme-li v pozici, kdy bychom se měli rozhodnout mezi vakcínou Prevenar či Synflorix, nepochybně užitečnou pomůckou nám mohou být epidemiologická data z území České republiky. U dětí do dvou let jde především o sérotyp 6B, ve věkové kategorii 2–5 let o 4, 6B, 7F a 18C. Celkově deseti nejčastějšími sérotypy izolovanými od pacientů s IPD bez ohledu na jejich věk jsou 3, 19F, 9V, 23F, 1, 14, 4, 8, 6A a 6B (8). Zatímco ani v jedné z obou vakcín nejsou obsaženy sérotypy 3, 8 a 6A; vakcína Synflorix disponuje navíc sérotypem 1.

Závěr

Logicky se tak vyklenuje rozpor mezi robustními a dlouhodobými daty o účinnosti a bez-

pečnosti, kterými disponuje přípravek Prevenar, a o poznání výrazně méně podloženou účinností konkurenčního přípravku. Navíc vyvstává i otázka, do jaké míry je možné kvantifikovat benefit oněch třech navíc přidáných sérotypů vzhledem k nastíněné epidemiologické situaci v České republice. Navíc, zatímco přípravek Prevenar je možné v případě potřeby (opožděné očkování) podat dětem do pěti let věku, u Synflorixu je možné jej dle platného SPC podat pouze do 24 měsíců. Určitou výhodou Synflorixu dle SPC lze spatřit v možnosti konkomitantní aplikace s vakcínami proti rotavirovým infekcím či proti dětské obrně. Dlužno podotknout, že studie, o jejíž výsledky se toto tvrzení opírá, nebyla provedena s desetivalentní, ale jedenáctivalentní vakcínou (9). Analogická situace se týká rovněž hodnocení účinnosti ve vztahu k výskytu akutního zánětu středouší (10).

Při bližším pohledu na schválené a platné SPC obou přípravků je patrné, že Prevenar, na rozdíl od vakcíny Synflorix, navíc disponuje schválenou indikací na prevenci pneumokokových pneumonií bez bakterémie (12), jejichž incidence se dle mnohých údajů zdá být výrazně vyšší, než-li je tomu u IPD, které je shodně uvedeno u obou přípravků.

Při rozhodování o volbě té či oné vakcíny je dobré připomenout si výskyt nejčastějších sérotypů vyvolávajících IPD – u dětí ve věku 0–4 roky: 1: 7,6 %, 5: 0 % a 7F: 1,9 %. Analogicky i u otitis media s výjimkou sérotypu 1 (5,7 % z celkového počtu) je incidence nově přidáných sérotypů ve vakcíně Synflorix prakticky nulová nebo velmi nízká (5: 0 % a 7: 2,9 %). Navíc funkční imunitní odpověď vůči sérotypům 1 a 5 je předmětem diskuzí, což je ostatně zmíněno i v SPC přípravku.

V procesu registračního řízení je nyní v rámci Evropské unie dokonce 13valentní vakcína Prevenar, a existuje tak proto i reálný předpoklad, že bude uvedena v nejbližší době do běžného klinického užívání.

Literatura

1. Recommendation for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. World Health Organization Technical Report Series 2005.
2. WHO/Health Canada Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. WHO 2008.
3. Lee H, Nahm MH, Burton R, Kim KH. Immune response in infants to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-related serotypes 6A and 19A. Clin Vaccine Immunol. 2009; 16: 376–381.
4. Park IH, Moore MR, Treanor JJ, et al. Differential effects of pneumococcal vaccines against serotypes 6A and 6C. J Infect. Dis. 2008; 198: 1818–1822.
5. Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. Vaccine 2007; 25: 3816–3826.
6. Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RA, Schilder AG, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; CD001480.
7. Center KJ, Strauss A. Safety experience with heptavalent pneumococcal CRM (197)-conjugate vaccine (Prevenar ((R))) since vaccine introduction. Vaccine 2009.
8. Beran J, Havlík J. Pneumokokové vakcíny, 1st Edition, Maxdorf, Praha 2009.
9. Prymula R, Chlibek R, Splino M, 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: 4563–4570.
10. 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 randomised double-blind efficacy study. Lancet 2006; 367: 740–748.
11. SPC Synflorix
12. SPC Prevenar

MUDr. Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
slivaj@seznam.cz

