

Pneumokokové vakcíny

Daniel Dražan

Praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

Pneumokokové infekce způsobují každoročně v celosvětovém měřítku asi 1,6 milionu úmrtí, z nichž k většině dochází u kojenců a starých lidí. Nejčastější příčinou úmrtí na pneumokokovou infekci je komunitně získaná pneumonie. Nejvyšší smrtelnost ale vykazují tzv. invazivní pneumokokové infekce (IPD = invasive pneumococcal disease), ke kterým patří především meningitida a bakteriemie s ložiskem či bez ložiska. Neinvazivní pneumokokové infekce jako akutní otitis media, akutní sinusitida a také nebakteriemické pneumonie jsou sice mnohem méně závažné, ale svou vysokou incidencí značně zatěžují zdravotnické systémy. Významným nástrojem v prevenci pneumokokových infekcí jsou vakcíny, indikované především pro jedince zvýšeně ohrožené pneumokokovými infekcemi, tedy malé děti, staré lidi a osoby všech věkových kategorií s přítomností určitých rizikových faktorů.

Klíčová slova: pneumokoková onemocnění, pneumokokové vakcíny, konjugovaná vakcína, polysacharidová vakcína, rizikové skupiny.

Pneumococcal vaccines

Pneumococcal infections cause about 1.6 million deaths annually world-wide, most of which occur in infants and old people. Community-acquired pneumonia is the most common cause of death from pneumococcal infection. Nevertheless so-called invasive pneumococcal diseases (IPD), primarily meningitis and bacteremia with and without a focus show the highest mortality rate. Non-invasive pneumococcal infections such as acute otitis media and acute sinusitis, although much less severe, cause a significant burden on healthcare systems because of their high incidence. Vaccines are an important tool in the prevention of pneumococcal infections and are indicated for all individuals at increased risk of pneumococcal infections, namely infants and young children, the elderly and individuals of all ages with certain risk factors.

Key words: pneumococcal diseases, pneumococcal vaccines, conjugate vaccine, polysaccharide vaccine, risk groups.

byl objeven již koncem 19. století a ve 20.–30. letech 20. století se úspěšně používala sérová terapie, tedy pasivní imunizace. První celobuněčné vakcíny vznikaly již před druhou světovou válkou, ale rozvoj antibiotik odsunul zájem o aktivní imunizaci do pozadí. V 60. letech 20. století se zájem o vakcinaci obnovil a byla registrována první polysacharidová pneumokoková vakcína. První skutečný průlom do epidemiologie pneumokokových infekcí zaznamenala až první konjugovaná polysacharidová vakcína na přelomu tisíciletí. Očkovací látka Prevenar (v USA Prevnar) byla v roce 2000 krátce po své registraci zavedena do národního imunizačního programu USA a následně došlo k prudkému poklesu incidence invazivních pneumokokových onemocnění nejen u očkováných dětí, ale tzv. nepřímým efektem ve všech i neočkováných věkových kategoriích. Od té doby byly konjugované pneumokokové vakcíny postupně zařazovány do národních imunizačních programů většiny vyspělých zemí a v letošním roce konečně i Česká republika umožňuje očkování dětí financované z veřejných zdrojů.

Pneumokokové vakcíny registrované v České republice

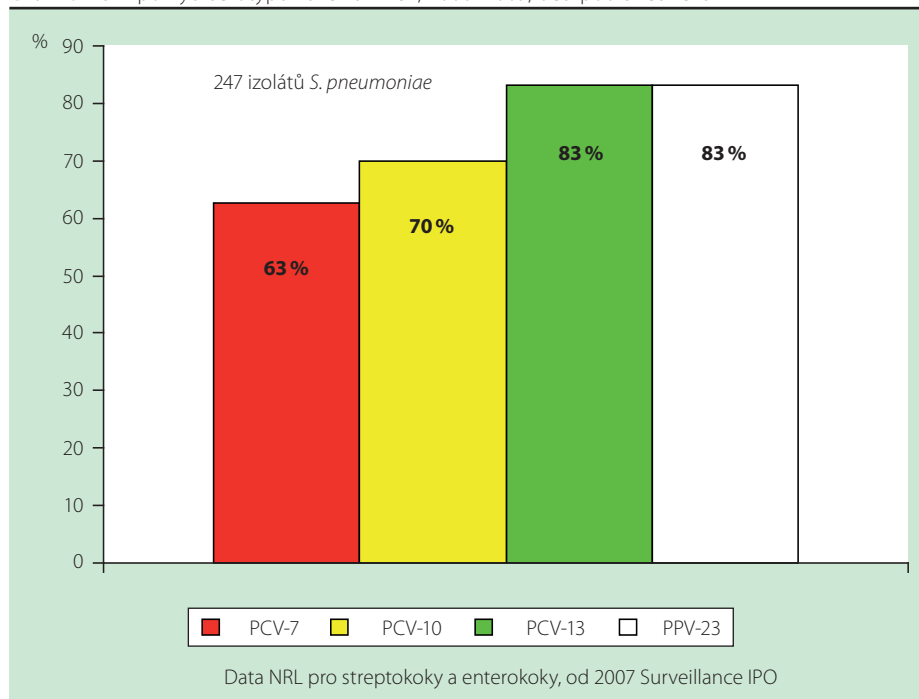
23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína

23-valentní polysacharidová pneumokoková vakcína (PPSV23) obsahuje purifikované polysacharidy nejčastějších pneumokokových sérotypů odpovědných za 85–90% IPD a je indikována k plošné vakcinaci seniorů nad 60–65 let věku a též u dětí nad 2 roky a dospělých mladších 60–65 let za přítomnosti faktorů zvyšujících riziko získání nebo závažnosti pneumokokových infekcí. Výhodou této očkovací látky je obsah relativně vysokého počtu sérotypů a tedy pokrytí většiny invazivních pneumokokových onemocnění ve všech věkových kategoriích a nízká cena. Podstatnými nevýhodami jsou velmi nízká imunogenita u malých dětí a u závažně imunodeficitních jedinců, absence ochrany před neinvazivními infekcemi a nosičstvím a tedy nulový vliv na epidemiologii pneumokokových infekcí.

7-valentní pneumokoková konjugovaná vakcína

Tato vakcína byla v USA registrována v roce 2000 a postupně byla zavedena do národních imunizačních programů vyspělých zemí. Vakcína vzniká konjugací 7 pneumokokových polysacharidů na proteinový nosič CRM197 (cross-reactive

Graf 1. IPO – pokrytí sérotypů vakcínami ČR, 2000–2009, děti pod 5 let věku



Tabulka 1. Stavby zvyšující riziko získání a závažnosti pneumokokových infekcí

Imunodeficitní stav	Srpkovitá anémie a jiné hemoglobinopatie
	Kongenitální nebo získaná asplenie a splenicá dysfunkce
	HIV infekce
	Kongenitální imunodeficity: B-lymfocytární (humorální) deficity T-lymfocytární deficity Deficity komplementu, zejména C1–C4 složek Poruchy fagocytózy
	Renální selhání a nefrotický syndrom
	Nemoci sdružené s imunosupresivní nebo radiační terapií Maligní nádory Leukémie Lymfomy a Hodgkinova nemoc Transplantace orgánů
Chronické nemoci	Chronické srdeční nemoci, zejména Cyanotické srdeční vady Srdeční selhání
	Chronické plicní nemoci
	Únik mozkomíšního moku
	Diabetes mellitus
	Chronické jaterní nemoci, např. cirhóza

material), což je netoxická mutanta difterického toxinu. Konjugace umožňuje imunogenitu u malých dětí změnou z na T-buňkách independentních antigenů na antigeny T-dependentní. Tato vakcína je velmi účinná v prevenci IPD a principem tzv. kolektivní imunity (herd effect) snižuje incidenci IPD napříč všemi věkovými kategoriemi. Další velkou výhodou konjugovaných vakcín je částečná účinnost vůči neinvazivním infekcím, především akutním otitis media u dětí. Vakcína je indikována pro všechny děti do 5 let věku.

10-valentní konjugovaná polysacharidová pneumokoková vakcína

V této očkovací látce označované zkratkou PHiPD-CV je 10 pneumokokových sérotypů konjugováno na 3 proteinové nosiče, z nichž jedním je vysoce konzervovaný hemofilový protein D. Účinnost tohoto proteinu v ochraně před neinvazivními hemofilovými infekcemi, tedy akutními otitidami u dětí, byla ověřena ve studii POET (pneumococcal otitis efficacy trial) i v České re-

publice na 11-valentním předchůdci současné vakcíny. 10-valentní vakcína je zatím schválena pro děti pouze do 2 let věku.

13-valentní konjugovaná polysacharidová pneumokoková vakcína

13-valentní konjugovaná polysacharidová pneumokoková vakcína (PCV13) jako přímý nástupce PCV7 vzniká konjugací 13 pneumokokových polysacharidů na stejný proteinový nosič CRM197. Vakcína je též indikována pro všechny děti do 5 let věku a v blízké budoucnosti bude pravděpodobně zařazena i do vakcinačních schémat dospělých. Ve srovnání se svým 7-valentním předchůdcem zvyšuje pokrytí invazivních sérotypů u dětí v České republice zhruba o 20%, proti 10-valentní vakcíně asi o 10%.

Indikace pneumokových vakcín v jednotlivých věkových skupinách

Děti do 2 let věku

Všechny děti do 2 let věku jsou indikovány k očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou a vzhledem k tomu, že incidence pneumokokových infekcí dosahuje maxima

Tabulka 2. Relativní vliv chronických onemocnění na incidenci invazivních pneumokokových onemocnění u dospělých (4)

O onemocnění	relativní riziko
Zdravý dospělý	1
Kouření cigaret	4
Diabetes mellitus	6
Chronická plicní onemocnění (např. chronická obstrukční plicní nemoc, emfyzém, bronchiální astma)	7
Chronická kardiální onemocnění (např. srdeční selhání, kardiomyopatie)	11
Alkoholizmus	11
Solidní malignity	34
HIV/AIDS	48
Hematologické malignity	57

již v kojeneckém věku, mělo by se očkování zahájit co nejdříve, tedy ve 2, nejpozději ve 3 měsících věku. Při včasném zahájení vakcinace by měly být podány 3 dávky vakcíny v prvních 6 měsících života v intervalu 1–2 měsíců s podáním posilovací (booster) dávky ve 12–15 měsících. Jako alternativa se v některých evropských zemích využívá tzv. schéma 2 + 1, tedy 2 dávky vakcíny v intervalu 2 měsíců s posilovací dávkou ve 12 měsících. Toto schéma je schváleno pro 13-valentní vakcínu v podmínkách plošné vakcinace a používá

se v klinických studiích i pro 10-valentní vakcínu. Zjevnými výhodami 2 + 1 schématu je nižší cena a nižší počet injekcí. Pro některé sérotypy jsou hladiny protilátek v době od vynechané 3. dávky do posilovací dávky nižší, klinický význam tohoto poznatku ale není jasný. Po aplikaci posilovací dávky je imunogenita obou schémat ekvivalentní. Při očkování dětí s přítomností rizikových faktorů, zejména v podmínkách nízké proočkování populace, je vhodné využívat schématu 3 + 1, které je doporučeno i v České republice.

Při zahájení vakcinace ve druhém půlroce se aplikují 2 dávky v intervalu 1–2 měsíců s podáním posilovací dávky nejdříve ve 12 měsících a nejdříve 2 měsíce po podání 2. dávky. Při zahájení vakcinace mezi 1 a 2 lety se podávají 2 dávky vakcín v intervalu 2 měsíců.

Děti 2–5 let věku

Zdravé děti ve věku 2–5 let by měly dostat 1 dávku 13-valentní konjugované pneumokokové vakcíny. 10-valentní vakcína pro tuto věkovou kategorii zatím nebyla schválena.

Za přítomnosti rizikových faktorů jsou i v tomto věku indikovány 2 dávky konjugované vakcíny s 1 dávkou polysacharidové vakcíny nejdříve 2 měsíce po 2. dávce konjugované vakcíny (2).

Děti i dospělí ve věku od 5 let do 60–65 let

Tato věková skupina se vyznačuje nejvyšší incidencí pneumokokových infekcí, žádná konjugovaná vakcína pro tento věk není schválena a prospěch polysacharidové vakcíny za nepřítomnosti rizikových faktorů je velmi sporný. Z těchto důvodů se pro zdravé jedince této věkové kategorie vakcinace proti pneumokokům nedoporučuje. Jedna dávka polysacharidové vakcíny je indikována při přítomnosti rizikových faktorů, ve výjimečných případech mohou být indikovány 2 dávky v intervalu 5 let. V některých situacích se jeví výhodná aplikace konjugované vakcíny a její využití v dospělém věku se v budoucnu pravděpodobně bude zvyšovat.

Senioři nad 60–65 let věku

Ve stáří znovu narůstá incidence invazivních pneumokokových infekcí i pneumokokových pneumonií a pro seniory se doporučuje podání 1 dávky polysacharidové vakcíny (3). Pokud byla již v minulosti 1 dávka vakcíny podána, měl by

od ní uplynout interval nejméně 5 let. V budoucnu pravděpodobně i v této věkové skupině najdou vyšší uplatnění konjugované vakcíny.

Indikace jednotlivých vakcín při přítomnosti rizikových faktorů zvyšujících riziko získání nebo závažnosti pneumokokových infekcí

Mnohá chronická onemocnění zvyšují riziko pneumokokových infekcí a tato onemocnění jsou indikací k pneumokokové vakcinaci bez ohledu na věk pacienta. Děti do 2 let věku s přítomností rizikových faktorů by měly být očkovány ve stejném schématu jako zdravé děti s doočkáním polysacharidové vakcíny po dovršení 2 let. U dětí ve věku 2–5 let se podávají 2 dávky konjugované a 1 dávka polysacharidové vakcíny a ve věku nad 5 let se podává 1 dávka polysacharidové vakcíny, výjimečně 2 dávky (2).

Rizikové faktory pro pneumokokové infekce jako indikace pro vakcinaci

(Tabulka 1, 2).

Kouření

Nejsilnějším nezávislým rizikovým faktorem pro získání IPD u imunokompetentních mladších (pod 65 let) dospělých je kuřáctví (5). Kouření poškozují humorální i celulární imunitu a snižuje mukociliární clearance, čímž usnadňuje bakteriální adhezenci a nasofaryngeální kolonizaci. Riziko pro kuřáky je závislé na dávce, tedy počtu vykouřených cigaret za den a trvání kuřáctví. Po odnaučení kouření se riziko jen postupně snižuje a vrací se na bazální hodnotu až po 13ti letech. I expozice tabákovému kouři (pasivní kouření) zvyšuje riziko IPD. Kuřáctví je tedy významnou indikací k vakcinaci PPSV23, současně by pacientovi měl být nabídnut program odvykání kouření.

Závěr

Pneumokokové vakcíny, jako důležitý nástroj prevence závažného infekčního onemocnění, nejsou zatím v České republice dostatečně využity. Jejich financování z veřejných zdrojů pro kojence pravděpodobně významně zvýší proočkovanost, stále je třeba ale zvýšit užití vakcíny u dětí, pro které není určené veřejné financování, zejména pak dětí patřících do rizikových skupin. Podobně očkování dospělých a seniorů má v České republice velké rezervy, jejichž využití má potenciál snížit počet invazivních i neinvazivních pneumokokových onemocnění a úmrtí v rizikových skupinách.

Literatura

1. WHO. WHO position paper on the pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *Weekly Epidemiol Rec.* 2007; 82: 93–104.
2. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children. *MMRW. Recommendations and Reports.* October 06, 2000/49 (RR09); 1–38. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4909a1.htm#tab8>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, McIntyre L. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 11th ed. Washington, DC: Public Health Foundations; 2009.
4. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005; 192: 377–386.
5. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *Active Bacterial Core Surveillance Team. N Eng J Med.* 2000; 342: 681–689.

MUDr. Daniel Dražan

*Praktický lékař pro děti a dorost
Ruských legií 352/III.,
377 01 Jindřichův Hradec 1
daniel@danieldrazan.cz*