

***Streptococcus pneumoniae* – nová vakcína**
(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine)
WHO position paper

Weekly epidemiological record, No. 42, Vol. 83., 17. October 2008, s. 373-384.
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Toto stanovisko Světové zdravotnické organizace (SZO) se týká očkování dospělých a dětí dvou- a víceletých novou, 23-valentní, nekonjugovanou, pneumokokovou polysacharidovou vakcínou (PPV23). Nahrazuje stanovisko SZO k této vakcíně z roku 2003. Obdobné stanovisko k očkování 7-valentní, polysacharidovou, s proteinem konjugovanou vakcínou (PCV7) bylo publikováno ve WER č. 12, 2007, na str. 93-104.

Epidemiologie pneumokokových nemocí

Streptococcus pneumoniae (**Spn**) je na celém světě významným původcem nemocí a úmrtí dětí i dospělých osob. Přesto chybí dostatek informací o následcích různých forem pneumokokových nemocí (**Pnn**). Zejména ve státech málo a středně hospodářsky vyspělých chybí zprávy o onemocněních starších dětí a dospělých. Stávající odhady závažnosti onemocnění se velmi liší, což může souviset s proměnlivou epidemiologií Pnn, s odlišnými metodami jejich sledování, se sezónním výskytem a se stálými potížemi zjištění etiologie u většiny případů pneumonie. Podle odhadu SZO z roku 2002 každý rok dochází na světě asi k 1,6 milionu úmrtí na Pnn, hlavně u dětí a u starých osob. Ale vyšší riziko úmrtí je také u imunokompromitovaných osob každého věku.

Z kolonizované sliznice nosohltanu se mohou pneumokoky šířit na jiná místa respiračního traktu. Za invazivní pneumokokové onemocnění (**IPnn**) se považuje každá nemoc, při níž je Spn přítomen v krvi, v likvoru, nebo v jiném, obvykle sterilním místě těla. Jako ukazatel incidence IPnn často slouží incidence pneumokokových pneumonií, protože jejich etiologie je mikrobiologicky jednoznačně prokázána. Isolované původce IPnn lze užít také ke studiu šíření serotypů vyvolávajících nejtěžší formy Pnn.

V průmyslově vyspělých státech se pohybuje roční hlášená incidence IPnn mezi 8 až 34 případy na 100.000 obyvatel. Nejvyšší hodnoty dosahuje u kojenců, dětí mladších dvou let a u starých osob. Ve věkové skupině 65ti a víceletých bývá roční incidence 24-85 případů na 100.000 populace. Odhaduje se, že v Evropě a v USA je u hospitalizovaných dospělých Spn původcem asi 30-50 % komunitních pneumonií (tj. získaných mimo zdravotnická pracoviště).

Incidence IPnn mezi dospělými v rozvojových zemích byla sledována jen v několika populacích, někdy údajům chybí seriózní mikrobiologické potvrzení etiologie nemoci. Zdá se však, že pneumokoková onemocnění jsou závažnou příčinou nemoci a hospitalizace dospělých i dětí jak ve vyspělých, tak v rozvojových zemích.

Výskyt IPnn je vyšší u osob s funkční nebo vrozenou asplenií (např. po splenektomii, nebo při srpkové anémii) a u imunokompromitovaných osob. Mezi ně patří jak osoby s vrozeným imunodeficitem, tak osoby se získanou imunitní nedostatečností, vyvolanou nádorovým onemocněním, imunosupresivní terapií, nebo infekcí HIV. Riziko pneumokokové bakteriemie u HIV infikovaných dospělých osob narůstá s poklesem počtu CD4 lymfocytů. Bez přiměřené terapie antiretrovirotiky nebo chemoprophylaxe trimetoprim-sulfametoxazolem se může pneumokoková bakteriemie objevit již v počátcích HIV infekce, ba může být jejím prvním klinicky zjevným projevem. Incidence IPnn může být 50-100x vyšší u HIV infikovaných osob než u stejně starých, ale HIV neinfikovaných osob.

Souvislost sezónního výskytu chřipky s komunitní pneumokokovou pneumonií není jasná, ale tato pneumonie byla často hlášenou komplikací v době pandemie chřipky. Etiologie pneumonií během chřipkových pandemií však není spolehlivě objasněna, protože často chybí vzorky materiálu k vyšetření. Je však pravděpodobné, že Spn má na vzniku komunitních pneumokokových pneumonií značný podíl.

V poslední době zařadila řada vyspělých států do pravidelného očkování kojenců jejich imunizaci vakcínou PCV7. To může ovlivnit epidemiologii invazivních pneumokokových onemocnění v celé populaci jak ochranou očkovanych dětí, tak nepřímo kolektivní imunitou neočkovaných osob, včetně dospělých osob.

Patogen

Streptococcus pneumoniae je Gram-pozitivní diplokok s obalem. Polysacharidový obal je důležitý faktor virulence. Na základě rozdílu složení tohoto obalu bylo identifikováno 91 různých serotypů pneumokoků. Spektrum převládajících kapsulárních typů se mění s věkem, dobou a s místem výskytu, ačkoliv obvykle nalézané serotypy u nemocných se shodně vyskytují po celém světě. Původci víc jak 70 % invazivních pneumokokových onemocnění na světě patří do zhruba 20 serotypů.

K přenosu pneumokoků vzduchem dochází při blízkém kontaktu osob cestou infekčních kapének nosohltanového sekretu, které jsou vdechnuty. Následná krátkodobá kolonizace sliznice dýchacích cest je častá, k onemocnění však dochází zřídka. Proniknutí pneumokoků do obličejových dutin nebo středního ucha, nebo jejich invaze do krevního oběhu, může vyvolat u vnímavých osob onemocnění.

Rezistence pneumokoků na často užívaná antibiotika, jako jsou penicilíny, cefalosporiny, trimetoprim-sulfametoxazol, makrolidy a fluorchinolony, je závažný, stále narůstající problém na celém světě. Specifická léčba pneumokokových nemocí je stále komplikovanější což zvýrazňuje potřebu účinného očkování proti nim.

Laboratorní diagnostika *Streptococcus pneumoniae*, založená na růstu pneumokoků v kultivačním médiu, je možná ve většině mikrobiologických laboratoří. Úspěšnou kultivaci však ztěžuje léčba antibiotiky před odběrem materiálu k vyšetření, jeho nevhodná přeprava do laboratoře a použití nepatřičných kultivačních médií. Některé tyto potíže překonávají nové diagnostické testy, schopné zlepšit záchyt *St. pneumoniae*. Serotypizaci a molekulární typizaci *St. pneumoniae* provádí jen referenční laboratoře.

Pneumokoková onemocnění

Hlavními klinickými projevy invazivní pneumokokové infekce jsou pneumonie, sepse a meningitida. Tvrdí se také, že pneumokoky jsou častými původci nebakteriálních pneumonií. V mnoha rozvojových zemích se mohou nebakteriální pneumonie podílet na většině úmrtí způsobených pneumokokoky. Záněty středního ucha a sinusitidy představují méně závažné, ale podstatně častější obrazy pneumokokové infekce. I ve vyspělých státech může letalita při pneumokokové sepsi, přes náležitou terapii antibiotiky a intenzivní péči, dosáhnout 15-20 % u dospělých a 30-40 % u starých osob.

Do skupiny osob s vyšším rizikem pneumokokového onemocnění patří osoby s funkční, nebo anatomickou asplenií, s chronickými nemocemi srdce, plic, jater nebo ledvin, s cukrovkou, alkoholismem, s výtokem mozkomíšního moku, s vrozenou nebo získanou imunitní nedostatečností (včetně infekce HIV), s hematologickými nebo generalizovanými malignitami, dále osoby léčené imunosupresivou (včetně systémových kortikosteroidů) a příjemci transplantovaných orgánů, krevetvorných buněk, nebo kochleárních implantátů. Ve skupinách s predispozičními stavy může letalita přesáhnout, i přes náležitou terapii, 50 %.

Pneumokokové vakcíny

V současnosti jsou na trhu dvě vakcíny k prevenci pneumokokových onemocnění. Je to PCV7 vakcína a PPV23 vakcína. Během několika mála let lze očekávat nabídku dalších PCV vakcín. Toto stanovisko SZO se zabývá vakcínou PPV23 a obsahuje nové pokyny k jejímu podávání.

PPV23

Tato vakcína byla vyvinuta k ochraně dospělých před pneumokokovými nemocemi. Licencována byla v řadě zemí k očkování dospělých a dětí ve věku dvou a více let, trpících některými změnami zdravotního stavu.

Dávka 0,5 ml PPV23 obsahuje po 25 mikrogramech purifikovaného kapsulárního polysacharidu každého z následujících 23 serotypů *St. pneumoniae* : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F a 33F. Tyto serotypy byly před zahájením rutinního očkování dětí vakcínou PCV7 původci většiny (85-90 %) invazivních pneumokokových onemocnění dospělých osob v USA i v několika jiných průmyslových státech. Vakcína PPV23 obsahuje obalové polysacharidy nejčastějších rezistentních serotypů, je bez adjuvans. Měla by být skladována při 2-8 °C.

Při základním očkování se PPV23 aplikuje v jedné intramuskulární (nejlépe do deltoideu), nebo podkožní dávce. Vakcína nemá být ve stejné stříkačce smíchána s jinými vakcínami, např. s chřipkovou vakcínou, ale může být podána ve stejné době jako samostatná injekce do druhé paže. Současné očkování nezvyšuje výskyt nežádoucích reakcí, ani nevede ke snížení protilátkové odpovědi na některou vakcínu. Ochranná hladina typově specifických kapsulárních protilátek obvykle se objevuje ve třetím týdnu po očkování.

Bezpečnost

Podle více jak desetiletých zkušeností se PPV23 vakcína považuje za bezpečnou jak co do vzniku závažných reakcí hned po aplikaci, tak co do případných pozdních nežádoucích reakcí. Lehčí reakce, např. dočasné zarudnutí a bolest v místě vpichu, se dostávají asi u 30-50 % očkovaných. Bývají častější po podkožní, než po nitrosvalové aplikaci vakcíny. Nepravidelně se objevují také nevelké horečky. Lokální reakce mohou být častější po podání druhé dávky vakcíny. Vznik anafylaktické reakce po aplikaci předchozí dávky PPV23 je absolutní kontraindikací očkování.

Imunitní odpověď

Pneumokokové polysacharidy jsou antigeny rozeznávané buňkami T a jsou proto u osob mladších dvou let málo imunogenní a nevyvolávají imunitní paměť. Nedlouhé přetrvávání protilátek po očkování, zjištěné v některých, ne však ve všech studiích, vede k úvahám o potřebě revakcinace. Po jedné dávce PPV23 se tvoří serotypově specifické imunoglobuliny G, IgA a IgM, při čemž mezi IgG převládají protilátky třídy IgG2. Velikost odpovědi na vakcínu závisí na věku a serotypu, u starých osob bývá obvykle slabší než u mladých dospělých osob. Dosud není dost informací o tom, zda další dávky vakcíny nepovedou ke slabší odpovědi, ani zda podání PPV23 zvýší imunitní reakci u osob dříve očkovaných PCV7.

Účinnost vakcíny PPV23

Přes řadu studií z posledních třiceti let není účinnost vakcíny u dětí či dospělých jednoznačně ověřena. Je to dáno řadou problémů při zjišťování účinnosti. K nim patří nízký výskyt invazivních infekcí *St. pneumoniae*, nedokonalost diagnostických kritérií pro pneumokokovou pneumonii, ale i to, že účinnost kolísá v závislosti na věku osoby a že hodnocení ztěžuje základní zdravotní stav a přidružené nemoci, zvyšující riziko pneumokokového onemocnění. Řada kontrolovaných studií trpí metodickými nedopatřeními, možnostmi selekce osob a bias.

Meta-analýza výsledků kontrolovaných terénních studií s vakcínou PPV23 u všech zjistila ochranu před invazivním pneumokokovým onemocněním (IPD) a ochranu před pneumoniemi různé etiologie u celkově zdravých, mladých dospělých. U běžné populace starších osob byla ochrana před IPD slabší. Studie však neprokázaly účinnost PPV23 ani proti IPD, ani proti pneumoniím u rizikových skupin populace, jako jsou dospělí a děti s oslabeným zdravotním stavem, zvyšujícím jejich vnímavost k pneumokokové nemoci, nebo jako jsou silně imunosuprimované osoby každého věku.

Ve studiích prostého sledování účinnosti PPV23 se zjistilo, že vakcína má u imunokompetentních osob a u nemocných bez závažnější imunoprese 50-80 % ochranný efekt před IPD. Pokud osoby očkované PPV23 přece jen měly pneumonii, bylo onemocnění lehčí, trvalo kratší dobu a riziko úmrtí bylo menší. Sledování HIV-infikovaných osob s lehčí imunopresí prokázalo v několika studiích ochranný efekt očkování PPV23. U HIV-infikovaných osob, majících značnou imunopresi, aplikace PPV23 neměla ochranný efekt.

Na základě těchto poznatků a ekonomického vyhodnocení situace se odborníci v některých ekonomicky vyspělých státech dohodli, že vakcínou PPV23 má být očkována cílová populace s rizikem vyšší nemoci a úmrtnosti na pneumokokovou infekci. Jsou to osoby 65leté a starší, pacienti se srpkovitou anémií a s nefunkční slezinou, pacienti trpící kardiopulmonálními nemocemi a osoby s imunopresivními stavy, včetně infekce HIV.

V rozvojových zemích nepovažují očkování PPV23 za prioritu a pro prevenci před pneumocystovou pneumonií (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia) využívají chemoprophylaxi trimetoprim-sulfametoxazolem, antiretrovirotiky, nebo obojího.

Trvání imunitní reakce a délka ochrany

Po podání PPV23 dochází k vzestupu protilátek, která však časem opět klesají. Stanovení protilátek u starších osob za 4-7 let po očkování ukázalo, že titry klesají na hodnoty jaké byly před očkováním. Klinický význam poklesu detekovatelných protilátek není jasný, chybí totiž kritérium signalizující ochranu po aplikaci pneumokokové polysacharidové vakcíny. Je poměrně málo klinických zpráv o trvání postvakcinační ochrany před invazivní pneumokokovou nemocí. Pravděpodobně bude třeba přeočkování, protože PPV23 jako jiné polysacharidové vakcíny nenavodí dlouhodobou ochranu a incidence pneumokokových infekcí u dospělých podstatně narůstá s jejich věkem. Velikost protilátkové odpovědi na revakcinaci však může být menší než na primovakcinaci. V některých zemích limitují obavy z možné imunotolerance doporučení revakcinace. Současná praxe revakcinace se výrazně liší stát od státu. I když lokální nežádoucí reakce mohou být u revakcinovaných po druhé, či třetí dávce PPV23 častější, zpravidla nejsou těžké a spontánně ustupují.

Analýza účinnosti podle vynaložených nákladů

Studie zabývající se touto analýzou u různých rizikových skupin, očkovaných PPV23, byly provedeny téměř vždy v hospodářsky vyspělých státech. Studie naznačují, že aplikace PPV23 je ve srovnání s jinými opatřeními k ochraně zdraví relativně výhodná, a že může být u některých věkových skupin, např. u osob ve věku 65ti a více let, i úsporná. Ve státech s vysokou proočkovaností kojenců vakcínou PCV7 bude asi rozumné před očkováním PPV23 nejprve provést podobnou cost effectiveness analýzu. Pozorování z několika průmyslových států signalizují, že ve věkových skupinách neočkovaných PCV7, také došlo ke snížení výskytu invazivních pneumokokových onemocnění i počtu hospitalizovaných s libovolnou pneumonií. Nejspíše jde o nepřímou ochranu populace následkem vzniku kolektivní (herd) imunity.

Očkování PPV23 v rámci příprav na chřipkovou pandemii

Tvrdí se, že u pacientů s chřipkou je nejčastějším původcem sekundární bakteriální pneumonie *St. pneumoniae*. Očkování PPV23 může v době velkých chřipkových epidemií, v nichž mohou být těžce postiženi mladí, zdraví dospělí, omezit riziko pneumokokové bakteriémie a obdobných komplikací

Očkování rodiček

Mezi novorozenci rodiček, které byly během těhotenství očkovány PPV23, nebyly hlášeny žádné nežádoucí následky. V roce 2006 zpracovaný přehled (Cochrane Collaboration) dospěl k závěru, že není dost důkazů pro podporu očkování gravidních žen PPV23, které by mohlo snížit riziko pneumokokového onemocnění jejich dětí v době, kdy kojenci ještě nemohou být očkováni PCV7. Teprve další výzkum ukáže, zda očkování těhotných nebo kojících žen poskytuje ochranu novorozencům v několika prvních měsících života.

Závěr

Zprávy o účinnosti vakcíny PPV23 se s ohledem na různé složení očkovaných a odlišná hodnotící měřítka mezi sebou liší. Jsou značně ovlivněny i kvalitou realizace studií. V podstatě výsledky terénních kontrolovaných studií a metaanalýzy těchto studií svědčí o ochranném účinku vakcíny proti invazivním pneumokokovým nemocem (IPD), a u mladých, zdravých dospělých i proti pneumoniím jakékoli etiologie. U osob ve věku >65ti let je ochrana před IPD slabší. U imunokompromitovaných osob každého věku nebyla v terénních studiích prokázána jejich ochrana před IPD i jinými pneumoniemi. Ve většině studií dosahovala u zdravých dospělých ochrana před IPD až 50-80 %. Podobné výsledky byly hlášeny v některých rizikových skupinách.

Řada průmyslových států doporučila očkování vakcínou PPV23 starším občanům a jiným rizikovým skupinám. Při omezených ekonomických možnostech a při prosazování řady různých zdravotnických priorit v jiných státech dosažené výsledky studií nepodporují rutinní očkování starší a rizikové populace vakcínou PPV23. S ohledem na výrazný efekt kolektivní imunity u dospělých po rutinním očkování kojenců PCV7 mělo by být upřednostněno zavedení a udržení vysoké proočkovanosti kojenců PCV7. Státy uvažující o očkování starší a jiné rizikové populace vakcínou PPV23 si k tomu musí vypracovat strategický postup.

HIV-infikované osoby mají větší riziko pneumokokových onemocnění. V některých státech s vysokou a střední životní úrovní se rutinní očkování PPV23 doporučuje HIV-infikovaným dospělým a starším dětem. Avšak jediná terénní kontrolovaná studie očkování PPV23 u HIV-infikovaných osob, realizovaná ve vyspělém státě, při níž byl sledován klinický dopad imunizace, zjistila statisticky nevýznamné zvýšení výskytu IPD a statisticky významné zvýšení výskytu všech pneumonií, byť očkovaní v průměru přežívali déle. Vzhledem k nedostatku důkazů o prospěšnosti se v ekonomicky slabších státech nedoporučuje rutinně očkovat vakcínou PPV23 HIV-infikované osoby. V chudých státech SZO doporučuje využívat jiná opatření, která přímo, či nepřímo, mohou napomáhat prevenci pneumokokových nemocí, např. chemoprofylaxe trimetoprim-sulfametoxazolem a léčba antivirotiky.

Nebylo prokázáno, že imunizace PPV23 snižuje riziko vzniku komplikací v sezónní epidemii, či při pandemii chřipky. Je však možné, že v zemích dosahujících u rizikových populací vysoké proočkovanosti PPV23 dojde během chřipkové epidemie či pandemie k poklesu incidence pneumokokových bakteriemií. Nicméně v zemích, kde se rizikové skupiny populace rutinně neočkují PPV23, chybí dostatek podkladů pro zavedení takového očkování, které by mělo snížit nemocnost a úmrtnost při pandemii chřipky.

Nedostatek poznatků o prospěšnosti brání doporučit rutinní očkování těhotných a kojících žen PPV23 ve snaze předcházet pneumokokovým infekcím v prvních měsících života jejich dětí. S ohledem na výraznou kolektivní imunitu při rutinním očkování kojenců PCV7 a na nepřímou ochranu velmi mladých dětí, které ještě nemohou být očkovány konjugovanou

pneumokokovou vakcínou, měl by se v národních očkovacích programech klást důraz na dosažení vysoké proočkovanosti PCV7 (nebo stejně účinnou konjugovanou pneumokokovou vakcínou).

Obecně platí, že pneumokokové vakcíny by neměly být aplikovány v těhotenství, zvláště ne v prvním trimestru, neboť jejich působení na plod není zcela objasněno. Nebyly však hlášeny žádné nežádoucí následky u novorozenců, jejichž matky byly očkovány PPV23 v těhotenství. Ve státech s rutinním očkováním PPV23 osob ve známém velkém riziku pneumokokových onemocnění je toto očkování žen považováno za naléhavé a mohou být očkovány i v době těhotenství.

Základní očkování spočívá v jedné i.m. nebo s.c. dávce PPV23. Nitrosvalové aplikaci vakcíny se dává přednost, neboť je po ní méně nežádoucích reakcí v místě vpichu. Optimální interval, frekvence a klinický efekt dalších dávek PPV23 je dosud nejasný. Doporučování revakcinace není v různých státech stejné. Na základě poznatků o trvání postvakcinační ochrany SZO navrhuje jedno přeočkování za pět a více let po základním očkování.

Je třeba získat další poznatky o možném vzniku slabší odpovědi na opakované dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny. Také jsou nutné další studie ke zjištění zda může být u osob očkových PCV7 rozšířena imunita na serotypy obsažené v PPV23.

Potřebujeme účinnější konjugované vakcíny, nebo jiné typy vakcín, které by chránily před většinou serotypů pneumokoků, které jsou původci závažných onemocnění starších dětí a dospělých na celém světě a které jsou často také resistantní na běžně podávané antimikrobní léky. Světová zdravotnická organizace podporuje současné práce na vývoji těchto vakcín.

49 citací, kopie u překladatele