

Pneumokokové vakcíny

Zpráva SZO

Weekly Epidemiological Record, Vol. 74, 1999, č. 23, s. 177-183
Volně přeložil a lehce zkrátil MUDr. Plesník

Tato zpráva je zaměřena hlavně na hromadné očkování proti pneumokokovým infekcím. Očkování jednotlivců, jak je vykonávají soukromí lékaři, může být cenným doplňkem celonárodních programů, ale není v této zprávě pojednáváno. Zpráva byla konzultována s řadou expertů SZO i jiných a je určena především státním zdravotním úřadům a manažerům vakcinačních akcí.

Souhrn a závěry:

Pneumokoková onemocnění (PnO) jsou velkým, celosvětovým problémem. Jejich původce, *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), je obdán polysacharidovým pouzdrém. Odchylné složení pouzdra umožňuje serologicky rozlišit asi 90 typů pouzdra, z nichž některá bývají častěji, jiná řidčeji spojena s onemocněním. K invazivním PnO patří pneumonie, meningitis a horečnatá bakteriémie. K běžným neinvazivním PnO se řadí otitis media, sinusitis a bronchitis. Každý rok umírá na PnO nejméně milion dětí, většinou malých dětí z rozvojových zemí. Ve vyspělých státech bývají PnO nejčastější u starých osob. Vyšší riziko vzniku závažného PnO tvoří infekce HIV, srpkovitá anémie a různá chronická onemocnění. Očkování je jedinou vhodnou možností prevence PnO. Nedávno se objevivší častá rezistence pneumokoků na nejdůležitější antibiotika ještě zdůraznila potřebu účinného očkování proti PnO.

Imunita po PnO vzniká především proti pouzdru sérotypu pneumokoka, který onemocnění způsobil. Současná schválená vakcína obsahuje 23 nejčastějších sérotypů pneumokoků. Vakcína poskytuje vůči nim asi 60-70% ochranu. U dětí mladších dvou let a u osob s různými formami imunodeficitu (např. infekce HIV), nedochází vždy k postvakcinační imunitě. Tím je protekční efekt očkování menší právě v cílových skupinách pro ochranu před PnO. Avšak u zdravé starší populace navozuje polysacharidová vakcína poměrně účinnou ochranu před PnO.

Nyní probíhají rozsáhlé klinické studie s novými vakcínami proti pneumokokům. Konjugované vakcíny, obsahující protein jako nosič 7-11 vybraných polysacharidů, navozují imunitní reakci závislou na T-buňkách. Zdá se, že tyto vakcíny budou účinné i u dětí mladších dvou let a že díky kolektivní imunitě mohou snižovat přenos pneumokoků.

Zdravotní význam PnO:

Infekce vyvolávané pneumokoky jsou na celém světě častou příčinou nemoci a úmrtnosti. Pneumonie, horečnatá bakteriémie a meningitis jsou běžnými projevy invazivních PnO. Uchycení pneumokoků v respiračním traktu může vést k zánětu středního ucha, obličejových dutin nebo k opakujícímu se zánětu průdušek. V porovnání s invazivními PnO probíhají neinvazivní PnO obvykle lehčeji, ale jsou mnohem častější.

Např. jen v USA je každý rok vyvoláno pneumokoky 7 mil. případů otitis media. Postiženy bývají všechny věkové skupiny, ale nejvyšší incidence PnO je u malých dětí a u starých osob. Zvýšenou měrou jsou také ohroženy osoby s chronickými nemocemi a s imunodeficitem. V rozvojových zemích

- 2 -

jsou nejvíce ohroženy děti do tří měsíců věku, u nichž vzniká pneumokoková meningitída.

Přes závažnost PnO je jen málo informací o jejich dopadech na zdraví společnosti, zejména v rozvojových zemích. Příčinou je z části také nedostupný průkaz etiologie u pacientů s pneumonií. Na podkladě dostupných dat lze říci, že akutní respirační infekce ročně usmrtí asi 2,6 milionu dětí mladších pěti let. Pneumokok vyvolává z toho více než milion úmrtí, většinou v rozvojových zemích, kde je asi nejzávažnějším patogenem u nejmladších dětí. V Evropě a v USA patří pneumokoková pneumonie mezi časté bakteriální pneumonie celé populace. Odhaduje se, že postihuje každý rok asi 100 ze 100.000 dospělých. Incidence horečnaté bakteriémie a meningitídy dosahuje hodnot 15-19/100.000, resp. 1-2/100.000. Více ohroženy jsou malé děti a staré osoby. Leč i v ekonom. silných státech mají invazivní PnO vysokou letalitu. U dospělých s pneumokokovou pneumonií bývá průměrná letalita 10-20%, ale v rizikových skupinách může překročit i 50%.

Pneumonie je ve světě daleko nejčastější příčinou úmrtí na PnO.

Patogen:

Streptococcus pneumoniae je G+ kok s pouzdrém. Na základě odlišností ve složení polysacharidového pouzdra bylo identifikováno kolem 90 sérotypů. Pouzdro je hlavní faktor virulence. Většinu PnO kojenců vyvolává jen malý počet sérotypů pneumokoků ale jejich výskyt se územně liší. Podle současných poznatků 11 nejčastějších sérotypů působí všude nejméně 75% invazivních PnO. Pneumokoky se šíří přímým stykem s respiračními sekrety nemocných a zdravých nosičů. Obvyklým následkem expozice pneumokokům je dočasná kolonizace nosohltanu. U vnímavých osob se pak mikrob šíří do obličejových dutin a středního ucha, nebo po proniknutí sliznicí vzniká bakteriémie. Vímavost k různým sérotypům pneumokoků bývá odlišná. Vážným a rychle narůstajícím problémem se stala rezistence pneumokoků na základní antibiotika, jako jsou penicilíny, cefalosporíny a makrolidy. Diagnostika nemoci je založena na tradiční kultivaci mikroba, která je dostupná prakticky ve všech laboratořích klinické mikrobiologie. Sérotypizaci pneumokoků provádí jen referenční laboratoře.

Imunitní reakce:

Ochranná imunita je založena hlavně na typově specifických antikapsulárních protilátkách, ale serologické známky imunity jsou definovány nedostatečně. Antigeny polysacharidového pouzdra nevyvolávají vždy u dětí mladších dvou let ochrannou hladinu protilátek, stejně jako u osob s většími poruchami imunity. Polysacharidy také nevedou ke vzniku imunologické paměti, která je potřebná k navození bústro-reakce. Spektrum prevalujících kapsulárních typů se mění dle věku, doby a místa, ač určité sérotypy jsou stále

zjišťovány na celém světě. Současně schválená polyvalentní pneumokoková vakcína obsahuje antigeny izolované ze 23 sérotypů, které ve světě nejčastěji působí invazivní PnO.

Zdůvodnění vakcinace proti pneumokokům:

PnO mají širokou škálu projevů, od běžného nachlazení až po těžké invazivní projevy v podobě pneumonie, meningitídy a septikémie. V celém světě představují závažný zdravotnický problém. Ve vyspělých zemích PnO postihují hlavně starší populaci, v roz-

- 3 -

vojových zemích hlavně nejmladší děti. Zdokonalováním život zachraňující zdravotnické techniky a prodlužováním lidského života stávají se PnO častějšími a pro společnost nákladnějšími. Mimo vakcinace nemá žádné jiné opatření signifikantní vliv na incidenci PnO. Narůstající rezistence pneumokoků na základní antibiotika a snadnost, s jakou se tyto rezistentní kmeny ve světě šíří, jenom zdůrazňují potřebu zavedení vakcinace.

Současné polyvalentní pneumokokové vakcíny mají průměrně 60 až 70% ochranný účinek proti serotypům, jejichž antigeny obsahují. Jsou vhodné k ochraně před invazivními PnO u imunokompetentních starých osob, žijících v ústavech, také u aspleniků a osob se srpkovitou anémií. Při nejmenším v USA byla prokázána výhodnost široké imunizace pacientů, kteří prožili pneumonií, jsou jí ohroženi, nebo mají 65 a více let. Bohužel, trvání ochrany u starých nebo imunokompromitovaných osob je poměrně krátké. Kojenci na tuto vakcínu reagují slabě. Vakcína také významněji neovlivní nosičství pneumokoků v nosohltanu a ani nevede ke kolektivní imunitě. Tyto závažné nedostatky ještě zvýrazňují potřebu lepší pneumokokové vakcíny.

Klinickým zkouškám jsou nyní podrobovány konjugované pneumokokové vakcíny. Jedna z nich prokázala vysoký stupeň ochrany před invazivními PnO. Zdá se, že konjugované vakcíny vyřeší většinu potíží spojených s aplikací polysacharidové vakcíny. Konjugované vakcíny mají na rozdíl od polysacharidových větší šance na kontrolu PnO bez ohledu na věk očkovance, včetně kontroly výskytu sérotypů nejčastěji se podílejících na antibiotikorezistenci.

Současné schválené vakcíny:

Polyvalentní polysacharidová vakcína obsahuje v jedné dávce (0, 5ml) po 25 mkg purifikovaného kapsulárního polysacharidu od všech 23 typů pouzder *S. pneumoniae*, které dnes vyvolávají většinu (90%) závažných PnO v západních průmyslových zemích. Vakcíny různých výrobců jsou téměř shodné. U většiny (60-70 %) zdravých dospělých osob dochází za 2 -3 týdny po jediné dávce (i. m. nebo s. c.) k poměrně dobré protilátkové odpovědi. U dětí mladších dvou let věku je však odpověď nejistá, stejně jako u imunokompromitovaných osob. Po očkování těhotných žen jsou protilátky přenášeny transplacentárně a mateřským mlékem. Není však dosud ověřeno, zda očkování těhotné ženy skutečně ochrání novorozence před PnO.

Polyvalentní polysacharidová vakcína se doporučuje osobám starším dvou let, majícím vyšší riziko PnO. Jsou to zdravé osoby ve věku nad 65 let, zvláště žijící-li v asylových ústavech, a pacienti trpící chronickým selháváním životně

důležitých orgánů cukrovkou nebo některými imunodeficitními stavy. Vakcína má jen slabý ochranný účinek u některých pneumokoky silně ohrožených skupin osob, např. u osob trpících opakovanými záněty středouší, krevními malignitami, nebo chronickým alkoholismem. U některých vysoce ohrožených osob, jako jsou pacienti bez sleziny, nebo s nefrotickým syndromem, u nichž postvakcinační imunita rychle klesá, by se mělo uvažovat o přeočkování po 3-6 letech.

K nežádoucím reakcím na vakcínu patří citlivost a zarudnutí místa vpichu, řidčeji nevelká horečka. Při revakcinaci dříve než za tři roky mohou vzniknout závažnější reakce. Proto u imunokompetentních osob se revakcinace nedoporučuje.

- 4 -

Nové pneumokokové vakcíny:

Několik výrobců vakcín vyvíjí pneumokokové vakcíny obsahující vybrané kapsulární polysacharidy, navázané na proteinový nosič, např. na bakteriální toxoid. Nosič vyvolává imunitní reakci závislou na T-buňkách proti polysacharidovým antigenům, což má za následek vznik imunitní paměti a bústro při revakcinaci. Protože i současné polysacharidové vakcíny jsou schopny bústrovat odpověď na konjugovanou vakcínu, v budoucnu může být kombinované užití obou typů vakcín úsporným postupem. Konjugované vakcíny, které jsou nyní ve vysokém stupni rozpracovanosti, obsahují 7 -11 kapsulárních antigenů nejčastějších sérotypů pneumokoků, vyvolávajících u dětí invazivní infekce. Nebyla zjištěna významná imunitní kompetice mezi antigeny. Podobně jako polysacharidové vakcíny také konjugované vakcíny navozují ochranu jen proti sérotypům, které obsahují. Bývá však dosaženo vyšších hladin protilátek a to i u kojenců a u pacientů s imunodeficitem. Několik těchto vakcín již úspěšně prošlo testy bezpečnosti a imunogenity. Výsledky prvních klinických pokusů s očkováním dětí konjugovanou vakcínou svědčí o výborné ochraně proti invazivním PnO. Ukázalo se, že podobně jako hemofilové vakcíny (Hib) také pneumokokové konjugované vakcíny chrání jak před invazivní PnO, tak i snižují nosičství pneumokoků v nosohltanu. Zdá se, že tyto vakcíny budou chránit i před neinvasivními PnO a omezí šíření pneumokoků v kolektivech. To by velice zvýšilo význam očkování konjugovanými vakcínami.

Je přinejmenším teoretická možnost, že široké očkování konjugovanými vakcínami může vést k záměně prevaluujících sérotypů za v současnosti méně prevaluující sérotypy. Tuto možnost je třeba pečlivě sledovat a je také jedním z důvodů hledání alternativních postupů ve vývoji pneumokokových vakcín, např. použití antigenu ze společného proteinu. Teoreticky by takový společný antigen mohl vyvolat ochranu proti všem PnO, bez ohledu na sérotyp jejich původce.

Zásadní stanovisko SZO ke všem novým vakcínám:

Vakcíny k hromadnému očkování by měly:

- 1) splňovat kvalitativní požadavky, uvedené v současně platné normě SZO,

- 2) být bezpečné a měly by mít signifikantní dopad na aktuální nemocnost ve všech cílových populačních skupinách,
- 3) být při určení kojencům a malým dětem snadno přizpůsobitelné zavedeným očkovacím schématům a národnímu očkovacímu programu,
- 4) významně neinterferovat s imunitní odpovědí na jiné, současně aplikované vakcíny,
- 5) odpovídat požadavkům běžného zacházení v rámci chladového řetězce a způsobu skladování,
- 6) mít cenu přiměřenou trhu v zemích, kde mají být podávány.

- 5 -

Stanovisko SZO k pneumokokovým vakcínám:

POLYSACHARIDOVÁ VAKCÍNA

Bezpečnost současné polysacharidové vakcíny u starších dětí a netěhotných dospělých osob je spolehlivě ověřena. Ve vyspělých státech byla prokázána její účinnost proti závažným PnO u dětí starších dvou let, u některých dospělých a u starší populace se známým vyšším rizikem PnO. Hlavním posláním polysacharidové vakcíny je ochrana zdravých starších osob, zvláště žijících v azylových ústavech, pacientů s chronickým orgánovým selháváním nebo s některými imunodeficity a prevence PnO, komplikujících rekonvalescenci po prokázané či suspektní pneumokokové pneumonii, a také ochrana dětí s velkým rizikem PnO, např. u dětí po odnětí sleziny nebo trpících srpkovitou anémií.

Téměř naprostý nedostatek informací o následcích PnO mezi dospělou a starou populací v rozvojových zemích stvrzuje naléhavou potřebu dalšího sledování epidemiologie a kliniky PnO.

Polysacharidová vakcína nebyla užita v rozvojových zemích, v nichž největší problémy činí PnO u dětí mladších 2 let. Pro slabou imunitní reakci na vakcínu není u těchto dětí doporučeno zařazování polysacharidové pneumokokové vakcíny do národních očkovacích programů pro děti. V současnosti se zkoumá možnost navodit systematickým očkováním těhotných žen třeba jen částečnou ochranu novorozenců.

NOVÉ KANDIDÁTNÍ VAKCÍNY

Na základě imunologických znalostí, výsledků testů bezpečnosti a imunogenity a klinických studií účinnosti se zdají být konjugované vakcíny k prevenci PnO u dětí lepší než polysacharidová vakcína.

Bez citací, originál na odd. epidemiologie KHS Ostrava