

INVAZIVNÍ PNEUMOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ – INCIDENCE VE SVĚTĚ A IMPLIKACE PRO ČR

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

Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

Pneumokoková onemocnění způsobují významnou nemocnost i úmrtnost u nás i v zahraničí. Validní epidemiologická data mnohdy chybí a na základě často výrazně podhlášených údajů může být riziko invazivních pneumokokových onemocnění podceněno. Cílem je prezentovat data z různých zemí a na základě jejich extrapolace vyvodit závěry pro Českou republiku.

V zemích, kde doposud nebyla uplatněna plošná strategie očkování z ekonomických důvodů, je nutno aplikovat přístup vakcinace rizikových skupin. Tato strategie je však pouze přechodným řešením a pneumokoková vakcína je zcela reálným kandidátem na zavedení do plošného očkování nejen v České republice, ale i celosvětově, jak ukazují zkušenosti řady zemí světa.

Klíčová slova: invazivní pneumokoková onemocnění, incidence, distribuce sérotypů, plošné očkování.

Klíčové slova MeSH: infekcie pneumokokové – epidemiológia, prevencia a kontrola; vakcíny pneumokokové; incidencia; vakcinácia hromadná.

PNEUMOCOCCAL DISEASES CAUSE SIGNIFICANT MORBIDITY AND MORTALITY AT HOME AS WELL AS ABROAD

Valid epidemiological data are frequently missing and based on commonly underreported cases may be risk of invasive pneumococcal diseases underestimated. The purpose of this work is to present data from different countries and based on their extrapolation make conclusions for the Czech Republic.

In countries, where the general strategy of vaccination has not yet been accepted for economical reasons, it is necessary to vaccinate risk groups. This strategy is only a temporary solution and pneumococcal vaccine is a serious candidate for general vaccination not only in the Czech Republic, but worldwide, as experience from many countries prove.

Key words: invasive pneumococcal disease, incidence, distribution of serotypes, general vaccination.

Key words MeSH: pneumococcal infections – epidemiology, prevention and control; pneumococcal vaccines; incidence; mass immunization.

Pediatr. prax, 2006; 6: 317–319

Pneumokoková onemocnění jsou vyvolávána bakterií *Streptococcus pneumoniae*. Patří k nejvýznamnějším původcům morbidity a mortality celosvětově. *S. pneumoniae* způsobuje v dětském věku pestrout škálu různých onemocnění od nejzávažnějších invazivních, jako jsou meningitidy, septikémie (bakteriémie) a pneumonie, až po život zpravidla neohrožující, avšak o to četnější akutní otitidy a sinusitidy.

S. pneumoniae byl objeven již v roce 1881. Jedná se o grampozitivní bakterii, která se vyskytuje v párech jako diplokok buď samostatně, nebo v krátkých řetězcích. Pneumokoky jsou fakultativně anaerobní a většina je kryta povrchovým polysacharidem. Právě ten umožňuje jejich typizaci. Dnes je popsáno na 40 skupin a identifikováno přes 90 různých sérotypů pneumokoků. Pouhých 6 skupin z nich odpovídá za 70 % všech invazivních onemocnění.

V přenosu onemocnění se uplatňuje zejména nosičství pneumokoků v nosohltanu, jehož význam s věkem ale postupně klesá. Tento fenomén potvrzují výrazně vyšší hodnoty nosičství u dospělých v rodinách s dětmi ve srovnání s bezdětnými rodinami. Jakmile dojde k narušení slizniční bariéry, dochází k výskytu otitid či sinusitid, v případě průniku do krevního řečiště dojde k vývoji již zmíněných nepříliš častých, o to však závažnějších invazivních forem onemocnění.

Pneumokokové sérotypy

Pouzdro (kapsula) bakterie *S. pneumoniae* sestává z polysacharidů a vytváří hlavní faktor virulence. Protilátky cílené proti polysacharidům pouzdra chrání proti infekci; typově specifické protilátky se vážou na antigeny pouzdra a opsonizace facilituje fagocytózu.

Znalost distribuce pneumokokových sérotypů vyvolávajících onemocnění je nezbytná k vyhodnocení potenciálního dopadu pneumokokové vakciny.

Většina sérotypů způsobuje závažná onemocnění, ačkoliv relativně omezený počet sérotypů vyvolává většinu invazivních pneumokokových infekcí. Deset nejběžnějších sérotypů odpovídá za přibližně 62 % invazivních onemocnění v celosvětovém měřítku, ačkoliv prevalence jednotlivých sérotypů kolísá v závislosti na lokalitě a věkové kohortě. V USA sedm nejběžnějších sérotypů izolovaných z krve či cerebrospinálního moku od dětí ve věku < 6 let (14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4, a 9V) odpovídá za 80 % infekcí, a jsou proto sérotypy v licencované sedmivalentní pneumokokové konjugované vakcíně. Těchto sedm sérotypů však pokrývá v USA pouze 50 % izolátů u osob ve věku > 6 let. Sérotypy 1 a 5 tvoří v USA pouze limitované procento invazivních izolátů, avšak v západní Evropě a některých rozvojových zemích jsou mnohem četnější.

V USA ve všech věkových skupinách byly sérotypy 1 a 14 nejčastěji izolovány z krve, sérotypy 6, 10 a 23 z mozkomíšního moku a sérotypy 3, 19 a 23 ze středouší (1).

V Jižní Americe byla v roce 1999 provedena bakteriální survey, která zahrnuje Argentinu, Brazílii, Chile, Kolumbii, Mexiko a Uruguay. Cílem byly invazivní pneumokoková onemocnění (IPO) a kohorta dětí < 6 let. Z 4105 invazivních pneumokokových izolátů bylo 44,1 % pneumonií a 41,1 % meningitid (2).

V Evropě má vysoké zastoupení u IPO sérotyp 1, který odpovídá za 7,2–9,5 % invazivních izolátů z Německa, Švédska, Itálie, Řecka a Slovinska. Tento fenomén je relativně nový, ačkoliv Dánsko, Španělsko a Velká Británie ho pozorují již od 80. let (3).

Během 1981–1999 10 sérotypů (1, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) způsobilo 82 % invazivních infekcí u dánských dětí. Nebyly pozorovány rozdíly v distribuci sérotypů ani v čase ani podle pohlaví. Je odhadováno, že 7-, 9-, a 11valentní pneumokokové konjugované vakcíny pokryjí pravděpodobně kolem 60 %, 70 %, respektive 80 % všech invazivních infekcí u dánských dětí ve věku 0–6 let (4).

Ve Švýcarsku bylo ve studii z let 2001 až 2004 analyzováno celkem 2388 izolátů z IPO. Dominovaly sérotypy 1, 4, 5, 7F, 8, 9V a 14 (5).

V České republice bylo v letech 1996 – 2003 analyzováno 1553 vzorků od pacientů s IPO. V klinických vzorcích (krev, likvor, sekční materiál, punktát a aspirát dolních dýchacích cest, bronchoalveolární laváž, sputum) patřily k nejčastějším kmeny sérotypů 3, 19F, 9V, 23F, 1, 14 a 4. Mimo tyto spo-

lečné pro kmeny izolované od pacientů všech věkových kategorií (1, 3, 6A, 9V, 14, 19F a 23F) patříly navíc mezi nejčastější u pacientů 0–2 roky sérotypy 6B, u pacientů >2–5 let sérotypy 4, 6B, 7F a 18C a u pacientů >5 let sérotypy 4, 7F, 8, 9N, 10A a 11A. Pneumokoková konjugovaná 7valentní vakcína (PN-CRM7) pokrývá 63,1%, 62,3% a 34,3% sérotypů identifikovaných u 152 pacientů 0–2 roky, resp. 168 pacientů >2–5 let, resp. 1 233 pacientů >5 let věku. Zahrnuje 38,3% sérotypů zjištěných u 1055 kmenů izolovaných z krve, likvoru a sekčního materiálu od pacientů bez rozdílu věku. Ve sledovaném období vzrostlo procento kmenů obsahujících některý ze sérotypů zahrnutých ve vakcině ze 45,5% na 70,6% u pacientů 0–2 roky, z 54,3% na 73,0% u pacientů >2–5 let a z 21,8% na 38,7% u pacientů starších 5 let; z 30,0% na 39,4% u kmenů izolovaných z krve, likvoru a sekčního materiálu. Analogický trend byl zjištěn i při sledování prevalence séroskupin. Na tomto posunu má podíl i plynulý nárůst kmenů sérotypů 4 (z 1,0% na 8,9%) a 9N (z 0,0% na 5,9%) (6).

Na základě výše uvedené distribuce sérotypů byla hodnocena potenciální účinnost vakcíny proti invazivním onemocněním. Nejvyšší byla v USA, kde vakcína pokrývala 89–93% séroskupin (5). Epidemiologické údaje z let 1988–2003 svědčí o tom, že v Evropě se pokrytí liší v jednotlivých zemích. V severní části Evropy je pokrytí, stanovené u dětí pod 2 roky věku, nižší, v jižní části Evropy je pokrytí vyšší. V důsledku toho Prevenar bude pokrývat 71% až 86% kmenů izolovaných z invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) u evropských dětí ve věku pod 2 roky.

U evropských dětí ve věku 2–5 let by měl Prevenar pokrývat 50% až 75% izolovaných kmenů odpovědných za invazivní pneumokoková onemocnění. Snížení incidence IPO pozorované u starších dětí může být částečně důsledkem přirozeně získané imunity.

Výskyt invazivních pneumokokových onemocnění

Roční incidence IPO ve věku <5 nebo <6 let v USA před zavedením plošné imunizace kolísala od 72 do 103 případů na 100 000 dětí, zatímco studie ve Velké Británii, Španělsku, Finsku, Dánsku a jiných evropských zemích ukazují na incidenci 10 až 24 případů na 100 000 dětí a rok (3).

Nejvyšší incidence IPO (bakteriémie, meningitida či infekce jiných normálně sterilních oblastí) se objevuje u dětí <2 roky. V roce 1998 byla odhadovaná incidence v USA ve věku <12 měsíců a 12–23 měsíců 165 respektive 203 případů/100 000, s vrcholem u dětí ve věku 6–11 měsíců (235/100 000). V kontra-

stu s tím incidence u osob bez rozdílu věku a nad 65 let byla 24 respektive 61/100 000 (1).

V USA je nejběžnější manifestací IPO bakteriémie bez známé lokality infekce, která tvoří až 70% IPO u dětí <2 roky. Pouze 12%–16% pacientů této věkové kategorie strádá pneumonií. Děti ve věku <1 rok vykazují nejvyšší incidenci pneumokokové meningitidy (10/100 000) (1). Důležitou roli může hrát i skrytá (okultní) bakteriémie pro nebezpečí hematogenního rozsevu do životně důležitých orgánů. Klinicky kromě protrahované horečky nejvíe žádné známky septického stavu. Stupeň rizika rozšíření skryté infekce krevní cestou do CNS je závislý na druhu bakterie, která je příčinou horečnatého onemocnění (*Streptococcus pneumoniae* – 1,8%).

Průměrná roční incidence invazivních IPO v Rakousku na 100 000 obyvatel ve věkové kohortě <24 měsíců a <60 měsíců byla 145 (77 u meningitid) a 137 (60 u meningitid). Letalita dosahovala 6% u IPO a 12% u meningitid. 69,6% všech IPO (73,1% meningitid) bylo pokryto sérotypy v sedmivalentní pneumokokové konjugované vakcině a 83,9% (88,5% meningitid) zkříženou protektivitou u sérotypů krytých vakcinou (7).

Překvapivě vysoký stupeň rezistence u invazivních izolátů v některých zemích násobí potenciální dopad zavedení plošné imunizace.

Skupina 1 123 invazivních pneumokokových izolátů od dětí ve věku 0–6 let byla analyzována rovněž v Dánsku. Incidence pneumokokových meningitid zůstala po celé sledované období stabilní. Průměrná roční incidence pneumokokových meningitid u dětí ve věku <1, <2, a <7 let byla 17,4, 12,4, a 4,3 na 100 000 během let 1981–1999. Roční incidence pneumokokové bakteriémie narůstala v letech 1981 až 1996 s následným mírným poklesem.

Během posledních šesti let sledované periody průměrná incidence bakteriémie byla 30,1, 32,5 a 14,0 na 100 000 dětí ve věku <1, <2, a <7 let.

Celková roční incidence se pohybovala od 27/100 000 v roce 1996 až po 17/100 000 v roce 1999. Pokrytí 7-, 9-, a 11valentní pneumokokovou vakcinou u dětí pod dva roky věku dosahovalo 71,7, 75,2, respektive 81,4% (4).

Možné faktory ovlivňující incidenci Rasové a etnické odlišnosti

V USA je výskyt IPO u Afroameričanů, aljašských Indiánů a amerických Indiánů obecně vyšší ve srovnání s bílou populací. Incidence pneumokokové bakteriémie a meningitidy u dětí původních obyvatel Aljašky se pohybuje od 598 případů/100 000 populace mezi dětmi ve věku 6–11 měsíců a kolem 56 případů/100 000 u dětí ve věku 36–47 měsíců, což je 4x více než u běžné populace. Nejvyšší incidence je

u indiánů kmenů Navaho a Apačů žijících v rezervacích v jihozápadních USA. Incidence u dětí ve věku 1–2 roky je 557–2396/100 000. U dětí <5 let je 2–3x vyšší než u srovnatelné věkové kategorie bílé populace. Ve studii případů a kontrol se však rasová závislost nepotvrdila, byla maskována socioekonomickými faktory. Tato data však mají omezenou výpovědní hodnotu vzhledem k současným počtům obou kmenů a neexistenci podobné situace v evropských podmínkách.

Děti s funkční nebo anatomickou asplenií a dalšími imunologickými a hematologickými defekty

Přes penicilinovou profylaxi se pohybuje incidence mezi 1230–1500/100 000. To pravděpodobně odráží nonkompliance a selhání penicilinové profylaxe a při používání polysacharidové vakcíny zřejmě i suboptimální odpověď na ni.

HIV-infikované děti vykazují výrazně vyšší riziko pneumokokových infekcí ve srovnání s neinfikovanými. Ve 2 různých studiích byla incidence 2,8x respektive 12,6x vyšší. Incidence u HIV pozitivních dosahuje až 6 100/100 000.

Děti v kolektivních zařízeních (jesle, školky)

Incidence IPO u dětí těchto zařízení je 2,3x vyšší ve věku 12–23 měsíců a 3,2x zvýšené ve věku 24–59 měsíců (1, 3, 8).

Praktické implikace pro Českou republiku

S. pneumoniae může vyvolávat v dětství nepříliš častá, avšak velmi závažná invazivní onemocnění, jako jsou meningitidy, septikémie (bakteriémie) a pneumonie, ale i velmi časté, život zpravidla neohrožující akutní otitidy a sinusitidy. Incidence invazivních pneumokokových onemocnění je v evropských zemích různá. Nejvyšší výskyt je u dětí pod 2 roky věku v regionech Španělska, kde dosahuje hodnoty 174/100 000. Následuje Belgie 104/100 000, Finsko 40/100 000, Dánsko 35/100 000, Německo 19/100 000. Meningitida se vyskytuje přibližně v 0,5 až 2,0 případech na 100 000 dětí v Evropě i USA s mortalitou kolem 23%. Výskyt pneumokokové bakteriémie kolísá v závislosti na sezóně s maximem v zimních měsících. I když neexistují reprezentativní evropská data o incidenci, na základě studií v Anglii, Švédsku a Dánsku je ji možno odhadovat mezi 10 až 20 případy na 100 000 dětí mladších 5 let s mortalitou přibližně 20%. Incidence pneumonií je ještě vyšší. Finská data hovoří o 5,7 na 1 000 dětí ženského pohlaví pod 5 let věku, respektive 11,2 u mužského pohlaví. Nad 5 let věku klesá na hodnoty kolem 5,4 na 1 000 bez rozdílu pohlaví.

V současné době narůstá procento kmenů rezistentních na penicilin v některých evropských zemích na téměř 50 % invazivních izolátů. Na základě výše uvedeného je možno předpokládat obdobnou incidenci IPO jako v ostatních evropských zemích i v ČR, avšak rezistence je zatím výrazně nižší.

Zajímavá práce však byla publikována belgickými autory v roce 2006. Ukazuje výrazný vliv podhlášenosti na publikovaná epidemiologická data. Naprostá většina údajů pochází totiž z pasivní surveillance a řada případů se do statistik nedostává. Belgická studie dokazuje dvakrát vyšší výsledky, když byla použita metoda aktivní (9). Výrazným způsobem také ovlivňuje výsledky místo, kde se data sbírají. Na příkladu USA je patrná podstatně vyšší zachytnost v hemokulturách ve srovnání s Evropou. Důvodem je odebrání hemokultury již u praktického lékaře na rozdíl od nemocničního přístupu v Evropě. V České republice je počet odebrávaných hemokultur obecně nízký, což se přímo promítá do nízkých hodnot vykazovaných pneumokokových bakteriemií.

Závěr

Očkování proti pneumokokovým nákazám je nepochybně jedním z mála, kde se naprosto reálně zvažuje plošný přístup díky bezpečnosti, snášenlivosti a vysoké účinnosti konjugované vakciny nejen na úrovni jednotlivých zemí, kde již v řadě z nich bylo plošně zavedeno (tabulka 1), ale i celosvětově. Hlavním limitujícím faktorem je zatím cena a dostatek vakciny. 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 i nepřímý efekt na cirkulaci vakcíně specifických typů pneumokoků u starších věkových skupin kvůli eliminaci primárních zdrojů. V důsledku tak dochází k významnému snížení incidence i u dospělé populace, která vakcinovaná není.

V zemích, kde doposud nebyla uplatněna plošná strategie, je nutno aplikovat přístup vakcinace rizikových skupin. Tento přístup je zcela verifikován reálnými epidemiologickými daty, neboť údaje na bázi pasivní epidemiologické surveillance nekorespondují vždy ze skutečnou zátěží a faktor podhlášenosti zde může hrát velmi významnou úlohu. To platí v plné míře i pro Českou republiku. I zde musí být zavedení plošného očkování reálně zváženo.

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

Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany
Hradec Králové
e-mail: prymula@pmfhk.cz

Tabulka 1. Přehled zemí, kde je zavedeno plošné očkování konjugovanou vakcinou proti pneumokokovým nákazám nebo je zavedení plánováno

Země s úplným plošným národním očkovacím programem	Dávkovací režim	Datum uvedení na trh	Datum zavedení do národních očkovacích programů
Velká Británie	2+1	IV. 01	IX. 06
Německo	3+1	III. 01	VII. 06
Norsko	2+1	XI. 01	VII. 06
Švýcarsko	2+1	IX. 00	VII. 06
Francie	3+1	IV. 01	VI. 06
Holandsko	3+1	III. 01	VI. 06
Řecko	3+1	X. 04	I. 06
Lucembursko	3+1	IV. 01	II. 03
Kuvajť	3+1	II. 06	X. 06
Mexiko	2+1	IV. 01	VII. 06
Austrálie	3+0	V. 01	I. 05
Kanada	2+1	VI. 01	I. 05
Katar	3+1	X. 03	II. 04
USA	3+1	II. 00	VII. 00
Země s částečným plošným národním očkovacím programem	Dávkovací režim	Datum uvedení na trh	Datum zavedení do národních očkovacích programů
Itálie*	2+1	V. 01	IV. 04
Země s plánovaným začleněním do národního očkovacího programu	Dávkovací režim	Datum uvedení na trh	Datum zavedení do národních očkovacích programů
Rakousko		IV. 01	1Q 2007
Belgie	2+1	X. 04	1Q 2007
Irsko		V. 01	2Q 2007

*9 z 20 regionů Itálie má 100% úhradu

Literatura

- Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The Contribution of Specific Pneumococcal Serogroups to Different Disease Manifestations: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part II. *Clinical Infectious Diseases*, 30 (2000), 122–140.
- Di Fabio JL, Castaneda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T, Echaniz-Aviles G, Noemi M, Barajas C, Heitmann I, Hormazabal JC, Brandileone MC, Dias Vieira, VS, Regueira M, Ruvinski R, Corso A, Lovgren M, Talbot JA, De Quadros C. Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigia Study Group. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 10, 959–967.
- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I. *Clinical Infectious Diseases*, 30 (2000), 100–121.
- Konradsen HB, Kalsoft MS. Invasive Pneumococcal Infections in Denmark from 1995 to 1999: Epidemiology, Serotypes, and Resistance. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2002, Vol. 9, 2, 358–365.
- Kronenberg A, Zucs, Droz S, Muhlemann K. Distribution and Invasiveness of Streptococcus pneumoniae Serotypes in Switzerland, a Country with Low Antibiotic Selection Pressure, from 2001 to 2004. *J Clin Microbiol*, 2006, Vol 44, 6, 2032–2038.
- Motlová J. Distribuce sérotypů a séro skupin Streptococcus pneumoniae u pacientů s invazivními pneumokokovými onemocněními v České republice v letech 1996–2003: podklady pro vakcinační strategii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2005, 1(54), 3–10.
- Rendi-Wagner P, Georgopoulos A, Kundi M, Mutz I, Mattauch M, Nowak J, Mikolášek A, Vecsei A, Kollaritsch H: Prospective surveillance of incidence, serotypes and antimicrobial susceptibility of invasive Streptococcus pneumoniae among hospitalized children in Austria. *J of Antimicrob Chemoter*, 2004, Vol. 53, 5, 826–831.
- Hausdorff P. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. *Eur J Ped* 2002; 161 (Suppl. 2): 135–139.
- Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A. for the Belgian Invasive Pneumococcal Disease Study Group: Epidemiologic Features of Invasive Pneumococcal Disease in Belgian Children: Passive Surveillance Is Not Enough. *PEDIATRICS*, Vol. 118, 3, September 2006.