

PREVENIA PNEUMOKOKOVÝCH OCHORENÍ U RIZIKOVÝCH SKUPÍN DETÍ

MUDr. Pavol Šimurka¹, prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.²

¹ Detské oddelenie FN, Trenčín

² II. detská klinika SZU, DFNSP, Banská Bystrica

Pneumokok je najčastejšou príčinou bakteriálnej invazívnej infekcie, pneumónie a akútnej otitis media v detskom veku. Po zavedení sedemvalentnej pneumokokovej konjugovanej vakcíny (PCV7) do pravidelného vakcinačného kalendára bol zistený výrazný pokles invazívnych pneumokokových infekcií v krajinách s pravidelným očkovaním, tiež sa pozoroval aj znížený výskyt pneumónií a akútnej otitis media u detí. Účinnosť PCV7 bola preverená aj na Slovensku. Informujeme o rizikových skupinách pre pneumokokovú infekciu, úhrade očkovacej látky zdravotnými poisťovňami u týchto rizikových skupín, rozšírení indikácií PCV7 a novej odporúčenej očkovacej schémy. **Kľúčové slová:** pneumokokové infekcie, deti, očkovanie, pneumokoková konjugovaná vakcína, rizikové skupiny.

PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL DISEASE IN RISK GROUP OF CHILDREN

Streptococcus pneumoniae is the most common bacterial agents of invasive infections, pneumonia and acute otitis media in infants and children. After the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) to routine use, the incidence of invasive pneumococcal disease has significantly been decreased. Moreover, the decrease in number of pneumonia and acute otitis media in children has been noted. This efficacy of PCV7 was verified in Slovakia, too. We inform about specification of risk groups for pneumococcal disease, financial compensation of PCV7 for these groups, the extension of indications of PCV7 for pneumonia and otitis and on new recommended vaccination schedule.

Key words: pneumococcal disease, children, vaccination, pneumococcal conjugate vaccine, risk groups.

Pediatr. prax, 2007; 4: 189–192

Úvod

Pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) je bakteriálny patogén, ktorý spôsobuje ochorenia u detí a dospelých na celom svete. Je najčastejšou príčinou bakteriálnych infekčných chorôb dýchacích orgánov, väčšina ktorých je dočasná u inak zdravých jedincov. Závažná je schopnosť tohto mikróba vyvolávať nielen lokalizované ochorenia (akútna otitis media, sínusitída, pneumónia a i.), ale aj preniknúť do krvného obehu a iných sterilných kompartmentov. Výsledkom tejto invázie sú septikémia, sepsa, meningitída, artritída, peritonitída a i., nazývané spoločným menom **invazívne pneumokokové ochorenia** (*Invasive Pneumococcal Disease* – IPD). IPD najviac ohrozujú malé deti vo veku do 5. roka – maximum do 2 rokov a starých ľudí nad 60 rokov. Táto „U“ veková distribúcia súvisí s nezrelosťou imunitného systému malých detí – neschopnosťou generovať účinnú imunitnú odpoveď a tvorbu protilátok na polysacharidové antigény puzdra pneumokokov a s komplexným oslabovaním imunitných odpovedí a polymorbiditou starých ľudí. Po zavedení účinného očkovania detí voči klasickým infekčným ochoreniam sa IPD stali najčastejšou životohrozujúcou infekciou rozvojových aj vyspelých krajín sveta (5).

Významne zvýšené riziko rozvoja a závažného priebehu infekcie je hlavne u malých detí, ktoré sú oslabené chronickým ochorením. Tieto **zdravotné rizikové skupiny** vyžadujú zvýšenú pozornosť v prevencii ochorenia. Najefektívnejšou prevenciou IPD je očkovanie.

Cieľom danej publikácie je a) definovať rizikové skupiny detí pre výskyt invazívneho pneumokokového ochorenia podľa odporúčaní a záverov Pracovnej skupiny MZ SR pre imunizáciu a kategorizačnej komisie MZ SR (10), b) oboznámiť čitateľov s vakcínami proti pneumokokovým ochoreniam a ich vekovými indikáciami pre očkovanie rizikových skupín detí a c) informovať o aktuálnych zmenách v očkovaní 7-valentnou pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV7).

Pneumokokové ochorenia u detí na Slovensku

Z údajov prospektívnej štúdie o výskyte invazívnych PO, ktorá sa na Slovensku uskutočnila v rokoch 2001–2003 u hospitalizovaných detí do 5 rokov (17) vyplývajú niektoré skutočnosti:

- diagnostika invazívnych PO je vysoko podhodnotená, príčinou je minimálne využitie odberu hemokultúry pri febrilných stavoch u dočiat a malých detí a taktiež predčasné empirické podávanie antibiotík,
- zistené kmene pneumokokov z invazívnych PO majú vysoký stupeň rezistencie na antibiotiká, úplná rezistencia na penicilín bola v 14 % a čiastočná v 41 % prípadov,
- najvyšší počet infekcií (50 %) sa vyskytoval v druhom polroku života a všetky úmrtia boli do 15 mesiacov života,
- PCV7 by bola účinná v prevencii 77 % prípadov, u exitovaných detí v 100 % prípadov.

Aké sú terapeutické indikácie PCV7?

Aktívna imunizácia proti ochoreniu, ktoré je spôsobené infekciou *Streptococcus pneumoniae* sérotypom 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F (zahŕňajúceho sepsu, meningitídu, pneumóniu s bakteriémiou, bakteriémiu, akútnu otitis media) dočiat a detí od 2 mesiacov do 5 rokov veku (14).

Kto má byť očkovaný?

V „bohatých“ krajinách je očkovanie odporúčené pre všetky deti do dvoch rokov. Očkovanie PCV7 je indikované aj pre deti 2–5 ročné, ak patria do rizikovej skupiny. Tieto sú v rôznych štátoch rôzne definované, ale v princípe vychádzajú z indikácií CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, Centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb, USA) (1) (tabuľka 1).

Komplikovaná výroba pneumokokovej konjugovanej vakcíny a súčasný monopol na vakcínu predpokladá relatívne vysokú cenu pre nás aj na najbližšie obdobie. Preto sa uplatnil prístup čo najväčšej úhrady zdravotnými poisťovňami pre definované rizikové skupiny detí. Najrizikovejšou skupinou sú všeobecne deti zo sociálne rizikového prostredia (5), často z rôznych etnických minorít. U nás sú rizikové skupiny určené podľa zdravotného rizika číslami diagnóz z Medzinárodnej klasifikácie chorôb – MKCH 10 (10) (tabuľka 2). Počtom najväčšou a presne definovanou skupinou zo všetkých rizikových detí sú predčasne narodené deti (<37. týždeň) a deti s nízkou pôrodnou hmotnosťou (<2 500 g), u ktorých zvýšené riziko

Tabuľka 1. Zvýšené riziko získania invazívneho pneumokokového ochorenia (IPD) u detí vo veku 24 – 59 mesiacov.

Vysoké riziko (incidencia IPD \geq 150 prípadov/100 000 ľudí za rok)
- kosáčikovitá anémia, vrodená alebo získaná asplénia/dysfunkcia sleziny
- infekcia HIV
- kochleárny implantát
Predpokladané vysoké riziko (nedostatočné údaje k určeniu incidence)
- vrodené imunodeficity; deficity B- alebo T-lymfocytov, defekty komplementu, poruchy fagocytózy
- chronické ochorenie srdca (cyanotické vrodené srdcové chyby a kardiálne zlyhanie).
- chronické pľúcne ochorenia (vrátane astmy)
- unikanie likvoru (napr. z kongenitálnych malformácií alebo po neurochirurgickom zákroku)
- chronická renálna insuficiencia, nefrotický syndróm
- choroby spojené s imunosupresívnou liečbou alebo ožarovaním (vrátane malígnych nádorov, leukémií, lymfómov a Hodgkinovej choroby)
- orgánová transplantácia
- diabetes mellitus
Zvýšené riziko (incidencia IPD \geq 20 prípadov na 100 000 ľudí za rok)
- všetky deti vo veku 24 – 35 mesiacov
- deti vo veku 36 – 59 mesiacov navštevujúce kolektívne detské zariadenie
- deti vo veku 36 – 59 mesiacov z určených etnických skupín (černosi, indiáni, Eskimáci)

vzniku IPD je jasne dokumentované. V prvej rozsiahlej kontrolovanej štúdii riziko IPD bolo 1,6-krát väčšie u predčasne narodených detí a 2,6-krát u detí s nízkou pôrodnou hmotnosťou, pričom u detí narodených do 32. týždňa gravidity bolo riziko 9,1 a u detí s pôrodnou hmotnosťou pod 1 500 g 6,7-krát väčšie (16).

Kedy očkovať?

Doteraz platné odporúčenie zodpovedá termínom, ktoré sú vhodné pre schému očkovania v krajinách západnej Európy a USA (3 dávky s odstupom minimálne 1 mesiac v prvom polroku života, potom ešte booster dávka v 2. roku) (1, 14). Pre Slovensko je odporúčenie nevýhodné, pretože máme k tomuto dávkovaniu inú schému základného očkovania (Di-Te-Per-IPV-Hib-HBV). Podobne je to aj v niektorých iných štátoch. Po zhodnotení medzinárodných štúdií so schémou 3., 5. 12. mesiac (ako je u nás základné očkovanie) sa ukázalo, že táto schéma je plne vyhovujúca (12, 14) a u nás je už schválená Hlavným hygienikom SR (9). To znamená, že každé dieťa z rizikovej skupiny má byť zaočkované simultánne hexavalentnou vakcínou a pneumokokovou konjugovanou vakcínou. U všetkých detí z rizikovej skupiny je indikovaná prevencia pneumokokového ochorenia, do 2 rokov je zdravotnými poisťovňami hrazená konjugovaná vakcína.

Typy vakcín

Polysacharidová pneumokoková vakcína obsahuje 23 purifikovaných polysacharidov, ktoré najčastejšie spôsobujú pneumokokové infekcie. Táto vakcína sa označuje PPV23 a na Slovensku je registrovaná pod názvom Pneumo23. Bakteriálne polysacharidy sú T-independentné antigény, stimulujú špecifické B-lymfocyty, ale nie sú schopné stimulovať T-lymfocyty. T-independentné antigény indukujú reakciu imunitného systému, ktorá nie je dlhodobá, nespôsobujú dostatočnú anamnestickú (booster) reakciu pri reexpozícii natívnemu polysacharidu. Dojčatá a malé deti reagujú nedostatočne na T-independentné antigény a preto sú pre ne polysacharidové vakcíny málo imunogénne a málo účinné (6, 15).

V konjugovaných vakcínach sú pneumokokové polysacharidy viazané na proteínové nosiče. Zatiaľ jedinou dostupnou očkovacou látkou tohto typu je hepatvalentná vakcína Prevenar (14). Konjugáciou polysacharidov na proteín sa mení imunitná odpoveď na polysacharidy z T-independentnej na T-dependentnú. T-dependentné antigény sú veľmi dobre imunogénne už v prvých mesiacoch života a pri reexpozícii dochádza k silnej booster reakcii.

Tabuľka 2. Indikácie očkovania u detí vo veku do dvoch rokov.

1. deti dispenzarizované pre vybrané chronické ochorenia
a) ochorenia dýchacích ciest
• Astma (J 45), Bronchiectázie (J 47)
• Vrodené chyby priedušnice, priedušiek a pľúc (Q 32-33)
• Perinatálne vzniknuté respiračné poruchy (P 23-28)
b) ochorenia srdcovo-cievneho aparátu
• Vrodené chyby srdca (Q 20-25)
c) metabolické poruchy
• Diabetes mellitus 1. typu (E 10), Cystická fibróza (E 84)
• Poruchy metabolizmu aminokyselín, lipidov, purínu a purimidínu (E 70-72, E75-79)
d) renálne poruchy
• Nefrotický syndróm (N 04), Zlyhanie obličiek (N 18-19)
e) imunitné poruchy
• Stav po prekonanej purulentnej meningitíde, resp. septikémii (A 39-41)
• Choroba vyvolaná vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) (B 20-24)
• Všetky zhubné nádory vyžadujúce si komplexnú protokolárnu liečbu (C 00-97)
• Hemolytické anémie (D 55-59)
• Agranulocytóza (D 70), Funkčné poruchy polymorfonukleárných leukocytov (D 71)
• Iné poruchy bielych krviniek (D 72)
• Choroby sleziny (D 73), Vrodené chyby sleziny (Q 89)
• Choroby postihujúce lymforetikulárne tkanivo a retikulohistiocyty (D 76)
• Imunitná nedostatočnosť s prevahou poruchy protilátok (D 80)
• Kombinovaná imunitná nedostatočnosť (D 81)
• Iné imunodeficiencie (D 84)
• Hnisavý a nešpecifikovaný zápal stredného ucha (min. 3x, vyžadujúci ORL intervenciu) (H 66)
g) nízka pôrodná hmotnosť
do 2 500 g, prematurita, gest. vek < 37 týž. (P 05-07)
h) chromozómové aberácie
napr. Downov syndróm (Q 90-91)
2. Stav pred splenektómiou s funkčnou alebo anatomickou aspléniou

Záver

Infekcie pneumokokmi predstavujú vo svete najčastejšiu príčinu úmrtí detí do 5 rokov. Podľa posledných údajov Svetovej zdravotníckej organizácie tvoria v tejto vekovej skupine 28% z úmrtí na ochorenia, ktorým sa dá predísť očkovaním (napr. osýpky, ktoré sú na druhom mieste, sa u nás práve zásluhou očkovania vôbec nevyskytujú) (18).

Po zavedení PCV7 v Spojených štátoch v roku 2000 bol dokázaný významný pokles IPD vo všetkých vekových skupinách, teda aj mimo očkovaných jedincov. Týmto nepriamym účinkom plošné očkovanie zabránilo viac prípadom IPD ako priamym účinkom na cieľové vekové skupiny. Nepriamy účinok je najvýznamnejší u starších vekových kategórií, ale bol dokázaný aj u novorodencov a dojčiat vo veku pred odporúčaným očkovaním. U osôb nad 65 rokov veku došlo k poklesu incidencie IPD vyvolaných vakcinačnými typmi o 67% (4). U dojčiat vo veku 0–90 dní došlo k poklesu o 40%, ešte výraznejšie klesol výskyt IPD u černošských detí (13).

PCV redukuje nosičstvo vakcinálnych kmeňov, redukuje počet epizód akútneho otitis media všeobecne (pneumokokových o viac ako 50% u detí do 2 rokov) (7, 14), pneumónií celkovo (pneumokokových tiež viac ako o polovicu u detí do 2 rokov), znižuje incidenciu sínusitíd (2, 8).

Vzhľadom na redukcii nosičstva vakcinálnych kmeňov a zníženie incidencie ochorení vyvolaných sérotypmi vo vakcíne, očkovanie výrazne znižuje výskyt kmeňov pneumokokov rezistentných na antibiotiká (14).

U rizikových skupín detí je priebeh pneumokokového ochorenia respiračného traktu a aj invazívnej infekcie závažnejší. U týchto detí je väčšie riziko komplikácie alebo následkov ochorenia (1, 3, 11). Preto je u všetkých indikovaná prevencia infekcie – očkovanie. Na Slovensku je prakticky úplne hrazené zdravotnými poisťovňami, u detí do 2 rokov konjugovanou vakcínou. Nad 2 roky veku je indikovaná a hrazená polysacharidová pneumokoková vakcína deťom dis-

Tabuľka 3. Očkovacia schéma na Slovensku.

Vek	Očkovacia schéma	Poznámka
Deti vo veku 2–11 mesiacov	1. dávka $\xrightarrow[1 \text{ mesiac}]{\text{minimálne}}$ 2. dávka $\xrightarrow[6 \text{ mesiacov}]{\text{odporúčané}}$ booster	Odporúčané očkovať v 3., 5. a 11.–12 mesiaci – súčasne s hexavalentnou vakcínou
Deti vo veku 12–23 mesiacov	1. dávka $\xrightarrow[2 \text{ mesiace}]{\text{minimálne}}$ 2. dávka	
Deti vo veku 24 mesiacov–5 rokov	1. dávka	

penzarizovaným pre chronické ochorenie dýchacích ciest, srdcovo-cievneho aparátu, s metabolickými, renálnymi a imunitnými poruchami (10). Do veku 5 rokov u rizikových skupín môže byť podaná aj PCV (tabuľka 3), nie je však hrazená zdravotnou poisťovňou. V najbližšom období sa očakáva podobne ako v iných štátoch EÚ zaradenie očkovania proti pneumokokom do národného imunizačného programu, potom budú oč-

kované všetky dojčatá. Dovtedy je potrebné venovať zvýšenú pozornosť rizikovým skupinám a pristupovať k ich očkovaniu ako k povinnému výkonu.

MUDr. Pavol Šimurka

Detské oddelenie FN Trenčín, Legionárska 28, 911 01 Trenčín
e-mail: simurka@nspn.sk

Literatúra

- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 525–537.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (9): 810–815.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49(no.RR-9): 4–6.
- Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. *United States 1998–2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54 (36): 893–897.
- Dluholucký S. 2. Ázijsko–pacifická konferencia o pneumokokových ochoreniach. *Čes.-slov. pediatr* 2007; 62: 175–178.
- Dražan D. Očkování proti pneumokokům u dětí. *Pediatr. Prax.*, 2007; 1: 26–29.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344 (6): 403–409.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369 (9568):1179–1186.
- Informácia o úprave očkovacej schémy konjugovanej pneumokokovej vakcíny. www.szusr.sk; z internetu dňa 1. 6. 2007.
- Kategorizácia liečiv a liekov, dietetických potravín a zdravotníckych pomôcok uhrádzaných na základe verejného poistenia. Zoznam liečiv a liekov s účinnosťou od 1. 7. 2007. www.health.gov.sk, dňa 1. 7. 2007.
- Mahon BE, Ehrenstein V, N rgaard M, Pedersen L, Rothman KJ, S rensen HT. Perinatal risk factors for hospitalization for pneumococcal disease in childhood: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2007; 119: 804–812.
- Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2006 – conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Report* 2007, (82): 1–16.
- Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zeil E, Lexau CA, Thomas AR, Harrison LH, Reingold AL, Hadler JL, Farley MM, Anderson BJ, Schaffner W. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295: 1668–1674.
- Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Weekly Epidemiological Report* 2007; 12 (82): 93–104.
- Pneumococcal vaccines. *Weekly Epidemiological Report* 2003; 14 (78): 97–120.
- Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:182–186.
- Šimurka P, Dluholucký S, Trupl J, Hupková H. Invazívne pneumokokové infekcie u detí do 5 rokov na Slovensku. *Detský lekár* 2005; 2 (12): 19–23.
- Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 511–515.