

Pneumokokové infekcie u detí a ich prevencia

MUDr. Peter Čižnár, CSc.

1. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Imuno-alergologická ambulancia, FN Bratislava – Ružinov

Pneumokokové ochorenia sú vedúcou príčinou závažnej chorobnosti u detí na celom svete. Pomerne bežný patogén, akým *Streptococcus pneumoniae* bezpochyby je, zodpovedá za invazívne aj neinvazívne ochorenia, ako sú pneumónie, meningitídy, otitídy alebo sinusitídy. Hlavným faktorom virulencie je polysacharidové puzdro. Do dnešného dňa sa na základe chemického zloženia podarilo identifikovať 91 sérotypov. V článku sa diskutuje o mechanizme protipneumokokovej imunity, o rozdieloch medzi konjugovanou a nekonjugovanou vakcínou a o dôsledkoch zavedenia vakcíny do pediatrickej praxe. 7-valentná konjugovaná vakcína, ktorá sa stala súčasťou očkovacieho kalendára u detí v Slovenskej republike, je účinným nástrojom na zníženie chorobnosti detí s akútnymi a opakovanými infekciami dýchacích ciest.

Kľúčové slová: invazívne pneumokokové infekcie, pneumokoková konjugovaná vakcína, mechanizmus imunity, klinická prax.

Pneumococcal infections in children and the prevention

Pneumococcal diseases are leading cause of serious illness in children throughout the world. The common pathogen like *Streptococcus pneumoniae* give rise to invasive and non-invasive diseases like pneumonia, meningitis, otitis and sinusitis. The major virulence factor is the capsule. Until today 91 serotypes according to the chemical composition were defined. Article discusses mechanisms of antipneumococcal immunity, differences between unconjugated and conjugated vaccines and clinical implications of introducing the vaccine into the pediatric praxis. The 7-valent conjugate pneumococcal vaccine become a component of the regular vaccination schedule in Slovakia and provides an effective new tool for reducing morbidity of children with acute and recurrent respiratory infections.

Key words: invasive pneumococcal infections, pneumococcal conjugate vaccine, mechanisms of immunity, clinical implications.

Pediatr. prax, 2009, 10 (5): 230–235

Úvod

Baktéria *Streptococcus pneumoniae* je častou príčinou väčšinou ľahko prebiehajúcich ochorení typu otitídy a sinusitídy u detí, ale vo významnej miere zapríčiňuje aj invazívne ochorenia ako sú pneumónie, meningitídy, periorbitálne celulitídy, infekcie kĺbov a kostí. Svoj pôvodný názov pneumokokus dostal podľa guľovitého tvaru a miesta izolácie v pľúcach, kde bol prvýkrát identifikovaný ako etiologické agens infekcie koncom 19. storočia. Súčasný názov *Streptococcus pneumoniae* dostal až po novej klasifikácii v roku 1974.

V ére pred zavedením antibiotík boli pneumokoky zodpovedné za viac ako polovicu prípadov pneumónií, pričom mortalita sa v tých časoch pohybovala v rozsahu od 10 % u inak zdravých dospelých až po takmer 100 % v skupine detí do 2 rokov a ľudí nad 60 rokov. V súčasnosti ostávajú aj napriek antibiotikám najviac ohrozenými skupinami deti predškolského veku, starší ľudia a pacienti s niektorými druhmi imundeficiencií (1).

Patogenéza a klinický priebeh pneumokokových infekcií

V patogenéze ochorení vyvolaných pneumokokmi zohráva kľúčovú úlohu kolonizácia

horných dýchacích ciest. Najvyššiu mieru dosahuje u detí okolo tretieho roku života. V bežnej populácii je kolonizovaných približne 40 % detí, v detských domovoch až 100 % detí. K diseminácii dochádza z nazofaryngu buď po slizniciach do stredného ucha, paranasálnych sínusov a pľúc, alebo prostredníctvom bakteriémie kamkoľvek do organizmu, vrátane centrálného nervového systému, pleurálneho priestoru, periorbitálneho tkaniva, kostí a kĺbov. Bakteriémie nemusí byť nevyhnutne spojená s fokálnymi komplikáciami. Môže sa diagnostikovať len ako pozitívna hemokultúra počas febrilného ochorenia bez iných orgánových prejavov. Najohrozenejšou skupinou sú deti medzi 3. mesiacom a 3. rokom života. Podľa viacerých štúdií predstavuje bakteriémie bez fokálnej infekcie najčastejšiu formu závažného pneumokokového ochorenia u detí (2, 3).

Závažné pneumokokové infekcie, inak označované ako **invazívne pneumokokové infekcie**, sú v imunologicky nezrelej populácii detí celosvetovo najčastejšou príčinou chorobnosti a úmrtnosti, a to bez ohľadu na antibiotickú liečbu. U detí do 2 rokov veku sa ich incidencia pohybuje od 100 do 1 000 prípadov na 100 000 detí (4). Vyššie spomenutá okultná **bakteriémia** sa prejavuje horúčkou a septickým klinickým ná-

lezom. Často sa toto ochorenie skrýva pod diagnózu vírusová infekcia, horúčka neznámeho pôvodu, faryngitída, sinusitída alebo gastroenteritída. Predpokladá sa, že v tretine prípadov môže bakteriémia ustúpiť aj spontánne, bez antibiotickej liečby. V opačnom prípade zväčša progreduje do fokálnej infekcie.

Druhou najčastejšou klinickou formou invazívnej pneumokokovej infekcie je **pneumónia**. V štatistike pneumónií získaných v komunite je pneumokoková pneumónia v rozvinutých krajinách príčinou tretiny všetkých pneumónií a príčinou dvoch tretín bakteriálnych pneumónií (5). Toto ochorenie je obávanou komplikáciou u osôb nad 65 rokov, pričom úmrtnosť stúpa s vekom. Vo vyššom veku sú klinické príznaky často málo zreteľné a diagnostika a liečba bývajú oneskorené. Podľa odhadov sa infekcia až vo štvrtine prípadov komplikuje empyémom alebo parapneumonickým výpotkom.

Menej častou, ale o to závažnejšou invazívnou pneumokokovou infekciou, je **meningitída**. Rôzni autori uvádzajú 11 až 32-percentný podiel na invazívnych pneumokokových infekciách u detí do 5. roku života (1, 6). Tieto čísla nemusia byť presné, pretože hemokultúry sa nerobia rutinne u všetkých febrilných stavov a dá sa predpokladať, že sa tak podhodnocuje skutočná

incidencia invazívnych pneumokokových infekcií. Každopádne, pneumokoková meningitída je najčastejšou neepidemickou príčinou bakteriálnej meningitídy. Ide o ochorenie s relatívne vysokou úmrtnosťou a veľmi častými neurologickými následkami u tých, čo prežijú. Klinickými prejavmi sú letargia, poruchy vedomia, klinické príznaky meningeálneho syndrómu a vyklenutej fontanely u dočiat. Definitívnu diagnózu umožňuje až vyšetrovanie mozgovomiešneho moku mikroskopicky a kultivačne, prípadne detekcia antigénu.

Antipneumokoková imunita

Extracelulárne patogénne mikroorganizmy, ktoré sa množia v telesných tekutinách alebo na epitelových povrchoch, sú primárne eliminované mechanizmami vrodenej imunity, predovšetkým fagocytózou. Niektoré mikroorganizmy, ako napr. pneumokoky, meningokoky a hemofily, si v priebehu fylogény dokázali proti fagocytóze vytvoriť účinné obranné mechanizmy. Jedným z nich je polysacharidové puzdro – kapsula, ktorá bráni pohlcovaniu fagocytujúcimi hostiteľskými bunkami. Účinnosť tohto mechanizmu posilňuje antigénna variabilita puzdra.

Imunitný systém používa na prekonanie tejto ochrannej bariéry mikróbu komplement a najmä špecifické protilátky, ktoré pôsobia ako opsoníny. Kapsulárne antigény, ktoré sú tvorené polysacharidmi, sú vychytávané bunkami prezentujúcimi antigény, ale neviažu sa na molekuly hlavného histokompatibilného komplexu II. triedy tak, ako je tomu v prípade proteínových antigénov. Nedochádza preto ani k aktivácii špecifických pomocných T lymfocytov a tieto antigény označujeme ako nezávislé na tymuse. Antigény nezávislé na tymuse sú rozpoznávané zrelými B lymfocytmi a ich odpoveď sa obmedzuje najmä na tvorbu imunoglobulínov M (IgM) a G2 (IgG2). Navyše významnú úlohu zohráva špecifický typ B lymfocytov (CD5+), ktoré majú obmedzenú variabilitu protilátok. Charakter takejto imunitnej odpovede zodpovedá viac charakteru vrodenej imunity, ktorá nezanecháva imunologickú pamäť.

Pomocou sérologických metód môžeme u pneumokokov v súčasnosti rozlíšiť až 91 rôznych typov kapsulárnych polysacharidov, ktoré označujeme ako sérotypy. Z hľadiska špecifickej imunitnej odpovede ide akoby o rôzne mikroorganizmy. Medzi protilátkami proti jednotlivým sérotypom existuje len čiastočne skřížená reaktivita. Imunitná odpoveď voči jednému sérotypu nezabezpečuje preto protektívnu imunitu voči infekcii odlišným typom. Jediniec tak môže

opakovane prekonať pneumokokovú infekciu rôznymi sérotypmi. Zriedkavosťou nie je ani kolonizácia dieťaťa viacerými sérotypmi.

Za rizikové skupiny pre vznik závažných pneumokokových infekcií považujeme deti do 2. roku života, dospelých nad 65 rokov a špecifické skupiny imunokompromitovaných jedincov (tabuľka č. 1). **U detí** chýba dostatočný počet zreých B lymfocytov a marginálna zóna bielej pulpy sleziny, kde sa sústreďujú spomínané CD5+ B lymfocyty, je veľmi chudobná. Deti do 2. roku života nie sú vo všeobecnosti schopné odpovedať na antigény, ktorých imunitná odpoveď nezávisí od T lymfocytov. Dozrievanie týchto imunitných funkcií u detí medzi 2. a 5. rokom života je veľmi individuálne. V klinickej praxi vidíme u detí predškolského veku veľmi často zníženú schopnosť sa efektívne brániť proti takýmto infekciám. V prípade **starších ľudí** sú príčinou zvýšeného rizika ochorenia skôr znížené fagocytové funkcie, vrátane migrácie a cidie. **Špecifickou rizikovou skupinou** sú jedinci s funkčnou alebo anatomickou aspléniou. Potrebné je na to myslieť u všetkých pacientov po splenektómii. V skupine

primárnych imunodeficiencií boli popísané izolované defekty, ktoré predisponujú k závažným systémovým infekciám kmeňom *Streptococcus pneumoniae*. Ide o poruchy na úrovni receptorov „včasného varovania“ (Toll-like receptoru 1) a transkripčného nukleárneho faktora kappa B, ale aj mutácie v géne pre lektín viažuci manózu a polymorfizmy v C-reaktívnom proteíne (7, 8).

Faktory virulencie

Polysacharidová kapsula je najvýznamnejším faktorom virulencie druhu *Streptococcus pneumoniae*. Poznávanie tejto štruktúry prebiehalo paralelne pomocou chemických a sérologických metód. Chemicky ide o karbohydrátový polymér molekulej hmotnosti od 250 do 2 000 kDa. K dnešnému dňu je známych 91 odlišných sérotypov, ktoré dánska nomenklatura zaraďuje do 46 sérologických skupín, v rámci ktorých existuje určitá skřížená reaktivita. S použitím monoklonových protilátok sa v súčasnosti podarilo identifikovať aj tie antigénne a chemicky rozdielne druhy **používané pre polyklonové séra, ktoré ostávali v minulosti skryté**.

Tabuľka 1. Rizikové skupiny, pre ktoré je odporúčané očkovanie pneumokokovými vakcínami

Dispensárna skupina	Ochorenia
Chronické ochorenia dýchacích ciest	<ul style="list-style-type: none"> • J 45 Astma, • J 47 Bronchiektázie, • Q 32–33 Vrodené chyby priedušnice a pľúc, • P 23–28 Perinatálne vzniknuté respiračné poruchy
Ochorenia srdcovo-cievneho aparátu	<ul style="list-style-type: none"> • Q 20–25 Vrodené chyby srdca
Metabolické poruchy	<ul style="list-style-type: none"> • E 10 Diabetes mellitus I. typu, • E 70, E 71, E 72, E 75, E 76, E 77, E 78, E 79 – poruchy metabolizmu aminokyselín, lipidov, purínu a pyrimidínu, • E 84 Cystická fibróza
Renálne ochorenia	<ul style="list-style-type: none"> • N 04 Nefrotický syndróm, N 18–19 Zlyhanie obličiek
Poruchy imunity	<ul style="list-style-type: none"> • A 39–41 Stav po prekonanej purulentnej meningitíde alebo septikémii, • B 20–24 Choroba vyvolaná vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), • C 00–97 Všetky zhubné nádory vyžadujúce si komplexnú protokolárnu liečbu, • D 55–59 Hemolytické anémie, • D 70 Agranulocytóza, • D 71 Funkčné poruchy polymorfonukleárných leukocytov, • D 72 Iné poruchy bielych krviniek • D 73 Choroby sleziny • D 76 Choroby postihujúce lymforetikulárne tkanivo a retikulohistiocyty • D 80 Imunitná nedostatočnosť s prevahou tvorby poruchy protilátok • D 84 Iné imunodeficiencie • H 66 Hnisavý a nešpecifikovaný zápal stredného ucha • P 05–07 Nízka pôrodná hmotnosť (do 2 500 g), prematurita • Q 89 Vrodené chyby sleziny • Q 90–91 Downov, Edwardsov, Patauov syndróm

Stavy pred splenektómiou, s funkčnou alebo anatomickou aspléniou

Ochorenia označené podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb, 10. revízia

Medzi štruktúrou polysacharidu a patogénnymi vlastnosťami baktérie existuje úzky vzťah. Viacero štúdií ukázalo, že rozdiely v kapsulárnom polysacharide ovplyvňujú adhérenciu a invazivitu baktérie (9). Priehľadný fenotyp, ktorý tvorí menšie množstvo polysacharidu, je častejšie príčinou kolonizácie nazofaryngu, zatiaľ čo nepriehľadný fenotyp s vyšším obsahom polysacharidu je virulentnejší a spôsobuje invazívne ochorenia. Invazívne ochorenie vyvoláva len asi 20 z 91 známych sérotypov. Najčastejšie sú to sérotypy 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 12F, 14, 18C, 19A, 19F a 23F. U detí do 1 roku života boli pred zavedením vakcinácie najrizikovejšie sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F. Tieto sérotypy boli až v 69% príčinou meningitídy a v 60% príčinou bakteriémií (10).

Syntéza a expresia kapsulárnych polysacharidov je zložitý proces podmienený geneticky, ale s významným vplyvom okolitého prostredia baktérie. **Výskyt sérotypov v populácii ovplyvňujú** geografické faktory, socio-ekonomické okolnosti, vek pacientov, používanie antibiotík a vakínácia. Navyše existujú určité cyklické zmeny, ktoré nie sú závislé od uvedených známych faktorov. Príkladom je sérotyp 19A, ktorý sa prejavil ako významný patogén len v posledných rokoch, nezávisle v očkovanej aj neočkovanej populácii. Významným selekčným faktorom je antibiotická politika príslušnej krajiny. Najvyššia miera rezistencie voči antibiotikám sa celosvetovo preukázala u sérotypov 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F a 23F, ktoré sú súčasne najčastejšími patogénmi u detí. Tabuľka

č. 2 uvádza sérotypy zastúpené v používaných vakcínach a vo vakcínach vo vývoji.

Konjugované vakcíny

Prvé klinické pokusy s použitím pneumokokovej vakcíny sa objavujú už začiatkom 20. storočia. Sprvu išlo o vakcíny z usmrtených baktérií. Vakcíny využívajúce purifikované kapsulárne polysacharidy baktérií sa začali používať až v štyridsiatych rokoch 20. storočia. Následne nastalo dlhé obdobie, kedy sa vývoju novej vakcíny nevenovala príliš veľká pozornosť. Prevládal názor, že tieto ochorenia budú ľahko zvládnuteľné vďaka rozšíreniu antibiotickej liečby. Opätovný záujem o prevenciu pneumokokových infekcií nastal až v sedemdesiatych rokoch, kedy sa dostala na trh 23-valentná

Tlačová správa

Pozitívne stanovisko od európskych regulačných orgánov pre kandidátnu 13-valentnú pneumokokovú vakcínu pre deti

Bratislava, 28. septembra 2009 – **Spoločnosť Wyeth Pharmaceuticals, Divízia spoločnosti Wyeth (NYSE: WYE) v piatok oznámila, že Európska lieková agentúra (EMA – európsky regulačný úrad pre lieky) vydala pozitívne stanovisko pre konjugovanú pneumokokovú vakcínu PCV13 (Prevenar 13*). EMA odporučila schváliť vakcínu PCV13 pre aktívnu imunizáciu detí od veku 6 týždňov do 5 rokov ako prevenciu invazívnych pneumokokových ochorení, zápalu pľúc a zápalu stredného ucha spôsobeného 13 sérotypmi pneumokoka.**

Stanovisko EMA k vakcíne PCV13 bude teraz predložené Európskej komisii, jej konečné rozhodnutie sa očakáva v najbližších mesiacoch. „Pozitívne stanovisko EMA nás posúva o jeden krok bližšie k tomu, aby sme poskytli dojčatám a malým deťom v Európe najširšie pokrytie (ochranu) v rámci konjugovaných pneumokokových vakcín“, hovorí Emilio Emini, Ph.D., výkonný viceprezident pre výskum a vývoj vakcín spoločnosti Wyeth Pharmaceuticals. „PCV13 stojí na vedeckých poznatkoch našej súčasne dostupnej 7-valentnej vakcíny. Akonáhle bude v Európe schválená, poskytnete deťom ochranu pred 13 sérotypmi pneumokoka, a to vrátane sérotypu 19A, ktorý sa javí ako vážna hrozba pre zdravie obyvateľov Európy a celého sveta.“

Kandidátna vakcína PCV13 je navrhnutá na zaistenie najširšieho pokrytia sérotypov v rámci všetkých dostupných konjugovaných pneumokokových vakcín. Vakcína obsahuje sedem sérotypov (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F) zahrnutých v súčasne dostupnej pneumokokovej vakcíne spoločnosti Wyeth, ktorá sa využíva v rámci povinného očkovania aj na Slovensku. Nová kandidátna vakcína zároveň navyše obsahuje šesť ďalších sérotypov, ktoré sú zodpovedné za väčšinu zvyšných prípadov invazívnych pneumokokových ochorení (1, 3, 5, 6A, 7F a 19A).

V súčasnosti dostupná pneumokoková vakcína spoločnosti Wyeth ako aj kandidátna vakcína PCV13 používajú CRM₁₉₇ – proteínový nosič s 20-ročnou históriou používania v pediatrických vakcínach. K dnešnému dátumu spoločnosť Wyeth predložila žiadosť pre využitie PCV13*

v pediatrii vo viac než 50 krajinách sveta na 6 kontinentoch. Doposiaľ bola PCV13 v tomto roku schválená v dvoch krajinách, prvou z nich sa v júli 2009 stalo Chile. Vakcína PCV13 je zároveň vo svete skúšaná v tretej fáze klinického skúšania na použitie u dospelých.

Pneumokokové ochorenie

Podľa WHO sú pneumokokové ochorenia hlavnou príčinou úmrtí u detí mladších ako 5 rokov na ochorenia, ktorým je možné predchádzať očkovaním. Odhaduje sa, že na pneumokokové ochorenia zomiera každoročne 1 milión detí na celom svete.

Pneumokokové ochorenia predstavujú skupinu ochorení, ktoré sú spôsobené baktériou *Streptococcus pneumoniae*. Pneumokokové ochorenia postihujú deti aj dospelých a zahŕňajú invazívne infekcie, akými sú meningitída, sepsa, bakteriémiá a zároveň aj bežné ochorenia ako zápal pľúc a akútny zápal stredného ucha.

Wyeth Pharmaceuticals

Spoločnosť Wyeth Pharmaceuticals, divízia spoločnosti Wyeth je popredným výrobcom liekov v oblasti starostlivosti o zdravie žien, infekčných ochorení, gastrointestinálnej medicíny, centrálného nervového systému, zápalov, transplantácií, hemofílie, onkológie, vakcín a výživových produktov.

Wyeth je jednou z najväčších farmaceutických spoločností zameraných na výskum. Je lídrom v oblasti výskumu, vývoja, výroby a marketingu liekov, vakcín, biotechnologických produktov, výživových produktov a voľnopredajných liekov, ktoré zlepšujú kvalitu života ľudí na celom svete. Hlavné divízie spoločnosti zahŕňajú Wyeth Pharmaceuticals, Wyeth Consumer Healthcare a Fort Dodge Animal Health.

Kontakt pre médiá:

Michaela Benedigová, SEESAME Communication Experts
benedigova@seesame.com, 0905 456 215

polysacharidová vakcína, dosiaľ používaná v praxi. Väčšiemu rozšíreniu tejto vakcíny v klinickej praxi bránil najmä fakt, že nie je dostatočne imunogénna u najrizikovejších skupín, najmä u detí. Ide o dôsledok vyššie uvedenej neschopnosti detí odpovedať na antigény nezávislé od týmusu.

Preklenúť tento deficit je možné zmenou charakteru imunitnej odpovede pomocou glyko-konjugátov. Kovalentnou väzbou polysacharidu s imunogénnym proteínom sa dosiahne aktivácia pomocných T lymfocytov. B lymfocyt rozpozná polysacharidový antigén pomocou B bunkového receptora a súčasne spracuje proteínový nosič, ktorý prezentuje T lymfocytom. Tieto poskytnú kostimulačné signály potrebné pre izotypové prepnutie protilátok z IgM a IgG2 na IgG1. Súčasne sa dosiahne zvýšenie afinity protilátok a vytvorenie pamäťových B lymfocytov.

Prvé experimentálne pokusy s konjugovanými vakcínami sa datujú do prvej polovice minulého storočia. Jednou z príčin, ktoré bránili intenzívnejšiemu výskumu, je cena takýchto vakcín. Na rozdiel od proteínových vakcín je ich výroba veľmi nákladná. Od deväťdesiatych rokov sa začínajú postupne používať konjugované vakcíny proti *Haemophilus influenzae* typu b a proti *Neisseria meningitis*. Konjugovaná pneumokoková vakcína sa objavuje na trhu v roku 2000. V súčasnosti sú v rámci EU registrované 2 pneumokokové konjugované vakcíny: 7-valentná vakcína Prevenar od spoločnosti Wyeth a 10-valentná pneumokoková vakcína Synflorix spoločnosti GSK. Trinášťvalentná vakcína, taktiež od spoločnosti Wyeth, je už v niektorých krajinách sveta zaregistrovaná, v EU je zatiaľ v procese registrácie.

V experimentálnych podmienkach sa skúma- lo viacero proteínových nosičov. V súčasnosti sa v konjugovaných vakcínach používajú difterický toxoid, tetanový toxoid, proteín vonkajšej meningokokovej membrány, proteín D odvodený od netypizovateľného *Haemophilus influenzae* a netoxický analóg difterického toxínu CRM₁₉₇. V registrovanej pneumokokovej vakcíne Prevenar sa používa CRM₁₉₇. Vo vakcíne Synflorix je použitá kombinácia 3 rôznych nosičov – tetanový toxoid, difterický toxoid a proteín D. Ďalším faktorom zvyšujúcim imunogenicitu vakcíny sú adjuvanciá. V pneumokokovej vakcíne sú to netoxické soli hliníka, ktoré vytvárajú depo pre antigén a tým zvyšujú jeho vychytávanie bunkami prezentujúcimi antigén. Vývoj v tejto oblasti v posledných rokoch výrazne akceleroval. Pozornosť sa sústreďuje najmä na adjuvantný účinok ligandov pre toll-like receptory a slizničné adjuvanciá, ktoré by v prípade slizničnej imunizácie (intranazálnej) umožnili slizničnú aj systémovú imunitu.

Tabuľka 2. Sérotypy zastúpené v aktuálne používaných vakcínach a vo vakcínach vo vývoji

Označenie (názov) vakcíny	Výrobca		Sérotypy	Konjugát
PCV7 (Prevenar®)	Wyeth		4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM197
PCV10 (Synflorix®)	GSK	+	1, 5, 7F	Prot D, D, T
PCV13	Wyeth	+	1, 3, 5, 6A, 7F, 19A	CRM197
PPV23 (Pneumo 23®)	Aventis Pasteur S.A.	+	1, 2, 3, 5, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 19A, 20, 22F, 33F	nekonjugovaná

Vysvetlivky: PCV = pneumokoková konjugovaná vakcína, PPV = pneumokoková polysacharidová vakcína, CRM197 = Difterický mutantný proteín, Prot D = proteín D odvodený od netypizovateľného *Haemophilus influenzae*, D = difterický toxoid, T = tetanový toxoid

Tabuľka 3. Zaradenie konjugovanej pneumokokovej vakcíny (PCV-7) do očkovacej schémy v SR a vo vybraných európskych krajinách

	Vek dieťaťa v čase začatia očkovania	Postup očkovania
SR: schéma 2+1	0.–11. mesiac	3.–4. mesiac: prvá dávka (DTaP-VHB-HIB-IPV) + PCV7* 5.–6. mesiac: druhá dávka 11.–12. mesiac: tretia dávka
	12.–23. mesiac	deti nezaočkované v prvom roku života: 2 dávky s minimálnym odstupom 2 mesiace
	2.–5. rok	1 dávka
Krajiny EU so schémou 3+1	0.–6. mesiac	od 2. mesiaca 3 dávky v mesačnom intervale + 4. dávka začiatkom druhého roka života
	7.–11. mesiac	2 dávky v mesačnom intervale + 3. dávka v 2. roku života
	12.–23. mesiac	2 dávky v 2-mesačnom intervale
	24.–59. mesiac	1 dávka

* simultánna aplikácia s hexavakcínou

Vysvetlivky: DTaP-VHB-HIB-IPV = Diftéria, tetanus, pertussis (acelulárna), vírusová hepatitída B, *Haemophilus influenzae* typ B, Poliomyelitída (intramuskulárna). PCV7 = 7-valentná konjugovaná pneumokoková vakcína. SR = Slovenská republika, EU = Európska únia.

Význam prevencie pre klinickú prax

7-valentná konjugovaná pneumokoková vakcína bola zavedená do klinickej praxe v USA v roku 2000 a v štátoch EU v roku 2001. Odporúčaná je najmä u detí do 2 rokov, ale v prípade zvýšeného rizika infekcie aj u detí do 5 rokov. Vo viacerých štátoch bola zakomponovaná do štandardnej očkovacej schémy u detí v prvom a druhom roku života. Na Slovensku je súčasťou očkovacieho kalendára od januára 2009.

Celosvetovo existuje viacero očkovacích schém. Vo väčšine štátov sa používa schéma 3+1, t.j. 3 úvodné dávky (v 2., 4., 6. mesiaci alebo v 2., 3. a 4. mesiaci) a 1 posilňujúca (boosterová) dávka na začiatku 2. roka. V 17 krajinách sveta, vrátane Slovenska, sa používa schéma 2+1 (tabuľka č. 3). Veľmi dôležitým faktorom účinnosti sa ukazuje byť včasné podanie boosterovej dávky. V prípade detí, ktoré neboli očkované podľa vyššie uvedených schém, je vhodné doplniť očkovanie do 2. roku života, u detí so zvýšeným rizikom infekcie až do 5. roku života.

10-valentná konjugovaná pneumokoková vakcína, ktorá bola zaregistrovaná v rámci EU v tomto roku, má odporúčanú schému očkovania 3+1 a schválenú indikáciu pre očkovanie detí do 2 rokov veku.

V súčasnosti už niet pochyb, že **zavedenie očkovania má u detí veľmi priaznivý dopad** na zníženie počtu invazívnych pneumokokových infekcií, zníženie počtu pneumónií a zápalov stredného ucha. Pokles sa zaznamenal aj v prípade nosičstva vakcinovaných sérotypov. V Spojených štátoch ku koncu roku 2004 poklesol počet hospitalizácií u detí do 2 rokov pre diagnózu pneumónia o 39 % a počet hospitalizácií pre pneumokokovú pneumóniu o 65 % (11). Významný pokles v rozsahu 56–67 % sa zaznamenal v prípade akútnych otitíd vyvolaných sérotypmi obsiahnutými vo vakcíne (12). V skupine detí očkovaných sedemvalentnou vakcínou sa pozoroval až 9-percentný pokles diagnózy opakovaného otitída napriek tomu, že spektrum sérotypov podieľajúcich sa na zápaloch stredného ucha je oveľa širšie ako je tomu v prípade invazívnych infekcií.

Podobne ako pri iných vakcínach, viedlo očkovanie u detí k poklesu infekcií aj u dospelých. Tento skupinový efekt, kedy očkovanie jednej rizikovej skupiny vedie k ochrane ostatnej, neočkovanej populácie, je vyvolaný najmä poklesom počtu zdrojov nákazy, t.j. akútne chorých, obmedzením nosičstva očkovaných sérotypov, ale aj celkovým poklesom počtu kmeňov rezistentných na antibiotiká. Najmä posledne menovaný účinok sa zdá byť z hľadiska nárastu rezistentných kmeňov v posledných rokoch veľmi dôležitý. U dospelých nad 65 rokov dosiaľ pretrvávajú odporúčania pre použitie 23-valentnej nekonjugovanej vakcíny. Podľa predbežných správ sa ale aj v tejto skupine, vďaka vyššej imunogenicite konjugovaných vakcín, môže v budúcnosti ukázať použitie konjugovaných vakcín ako výhodnejšie, obzvlášť keď sa zvýši počet vakcinovaných sérotypov.

Za určité riziko vakcinácie sa považuje možnosť nahradenia doterajších sérotypov novými sérotypmi, ktoré nie sú obsiahnuté vo vakcíne. Príkladom je sérotyp 19A, ktorý je veľmi rezistentný na antibiotiká a jeho mierne zvýšenie zaznamenali niektoré krajiny. Väčšina ostatných sérotypov je ale menej invazívna a dosiaľ citlivá na antibiotiká. 7-valentná vakcína nepokrýva približne 20–30 % kmeňov, ktoré sú potenciálne rizikové, čo je samozrejme veľkým stimulom pre rozšírenie počtu vakcinovaných sérotypov. Každopádne, aj mierne zvýšenie podielu neočkovaných kmeňov v populácii nemôže ovplyvniť pozitívne vakcinácie.

Perspektívy vakcinácie proti pneumokokom

Napriek veľkému prínosu súčasných pneumokokových vakcín pretrvávajú určité **obmedzenia**, ktoré odstraňuje pravdepodobne až nové

typy vakcín. Súčasné vakcíny poskytujú ochranu len voči špecifickým sérotypom obsiahnutým vo vakcíne. 23-valentná polysacharidová vakcína navyše nie je schopná vyvolať protektívnu imunitu u malých detí a imunodeficitných pacientov. Viaceré sérotypy sú pomerne slabými imunogénmi a bohužiaľ práve tieto sú častejšie rezistentné na antibiotiká. V priebehu niekoľkých rokov vakcínou indukované protilátky klesajú a revakcinácia nevedie k boosterovému efektu.

Riešením by mohlo byť **identifikovanie takých proteínov, ktoré by boli spoločné pre väčšinu kmeňov**. Túto možnosť podporujú pozorovania, že prirodzená imunita voči pneumokokom, ktorú nadobúda dospelý človek, nesúvisí len s tvorbou protilátok proti polysacharidom. Vakcína proti proteínu alebo proteínom spoločným pre všetky sérotypy by umožnila dobrú T lymfocytami podporenú imunitu s dlhodobou pamäťou. Kandidátov na takéto proteíny je niekoľko, napr. toxín pneumolyzín alebo viaceré povrchové proteíny. Vývoj v tejto oblasti napreduje aj vďaka lepšiemu chápaniu patogenézy pneumokokového ochorenia a pokrokom v technológii rekombinantnej DNA. Každopádne ide o veľmi zložitý a nákladný proces, ktorý bude trvať ešte veľa rokov.

Záver

Význam vakcín v posledných rokoch vo všeobecnosti stúpa. Dôkladná anamnéza aplikovaných vakcín, skúmanie odpovede na aplikované vakcíny a aktívne využívanie konjugovaných vakcín u rizikových skupín sú stále nedoceňované nástroje v našej klinickej praxi. Zavedenie konjugovaných pneumokokových vakcín do pravidelného očkovania detí umožňuje významným spôsobom ovplyvniť kvalitu života veľkého počtu pacientov.

Literatúra

- Mulholland K. Childhood pneumonia mortality – a permanent global emergency. *Lancet* 2007; 370: 285–289.
- Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kallioikoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; 268: 3323–3327.
- Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics* 2006; 118: e801–e809.
- Greenwood B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world. *Philos Trans R Soc London* 1999; 354: 777–785.
- Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, Warner ML, Burton A, Vance E, Gaydos CA, Joseph JM, Gopalan R, Moore RD, Quinn TC, Charache P, Bartlett JG. Community acquired pneumonia impact of immune status. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1309–1315.
- Isphani P, Slack RC, Donald FE, Weston VC, Rutter N. Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implication for immunisation. *Arch Dis Child* 2004; 89: 757–762.
- Currie AJ, Davidson DJ, Reid GS, Bharya S, MacDonalds KL, Devon RS, Speert Dp. Primary immunodeficiency to pneumococcal infection due to a defect in Toll-like receptor signaling. *J. Pediatr* 2004; 144: 512–518.
- Roy S, Knox K, Segal S, Griffiths D, Moore CE, Welsh KI, Smarason A, Day NP, McPheat WL, Crook DW, Hill AV. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case control study. *Lancet* 2002; 359: 1569–1573.
- Weiser JN, Austrian R, Sreenivasan PK, Masure HR. Phase variation in pneumococcal opacity: relationship between colonial morphology and nasopharyngeal colonization. *Infect. Immun* 1994; 62: 2582–2589.
- Varon E. Severe pneumococcal infections: virulence aspects. *Arch Pediatr* 2001; 8(suppl 4): 752–756.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time series analysis. *Lancet* 2007; 369: 1179–1186.
- Fireman B. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis* 2003; 22: 10–16.

MUDr. Peter Čížnar, CSc.

1. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
ciznar@dfnsp.sk

Rehydron

Prášok na prípravu nápoja

- používa sa na doplnenie tekutín v organizme
- vyrovnáva hladinu minerálov a tekutín
- glukóza podporuje vstrebávanie solí
- citrát napomáha udržiavať rovnováhu metabolizmu
- je určený dospelým a deťom od 6 mesiacov



Balenie:

20 vrecúšok o hmotnosti 18,9 g

Zloženie:

1 vrecúško obsahuje:
10,0 g bezvodnej glukózy
3,5 g chloridu sodného
2,9 g citrónanu sodného
2,5 g chloridu draselného

Dávkovanie:

- jedno vrecúško sa rozpustí v 1 l pitnej vody
- pije sa po každej stolici
- priemerná dávka je 60 ml/kg telesnej hmotnosti v priebehu prvých 6 - 10 hodín
- neužíva sa dlhšie ako 3 - 4 dni
- uchováva sa v chladničke

Doplňok stravy. Zakúpite v lekárnach.