

Současnost 13valentní konjugované pneumokokové vakcíny

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana, Ph.D., RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Hradec Králové

V současnosti se možnosti prevence pneumokokových nákaz rozšiřují. Jsou k dispozici konjugované vakcíny 7-, 10- a 13valentní (PCV-7, PCV-10 s PCV-13). Jako nejnovější byla v roce 2009 zaregistrována PCV-13 (Prevenar 13). Tato vakcína obsahuje identický proteinový nosič jako dosavadní vakcína PCV-7 (Prevenar) a navíc šest sérotypů (ST) *Streptococcus pneumoniae*: 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A. Důvodem přidání sérotypů je jejich klinická závažnost a celosvětový výskyt. Vakcína PCV-13 v žádném hodnocení (imunogenity, bezpečnosti) neprokázala non-inferioritu v porovnání s PCV-7. Vakcína PCV-13 by měla být účinnější v prevenci zánětů středouší a má širší sérotypové pokrytí. Vzhledem k věkovým indikacím jsou PCV-7 a PCV-13 jedinými z konjugovaných vakcín určených pro rizikové děti do 5 let věku. Vakcinace proti pneumokokům u novorozenců a kojenců je první v režimu nepovinného očkování jako součást národního imunizačního schématu a je poprvé hrazena z veřejného zdravotního pojištění. S příchodem nových vakcín se více otevřelo konkurenční prostředí, které dává pediatrům více možností v prevenci pneumokokových onemocnění a rodičům dává nárok požadovat vakcínu, kterou si vyberou.

Klíčová slova: 13valentní konjugovaná pneumokoková vakcína, pneumokokové vakcíny, pneumokokové nákazy.

Presence of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine

At present, the possibility of prevention of pneumococcal disease is expanding. There are available 7-, 10- and 13-valent conjugate vaccines (PCV-7, PCV-10, PCV-13). PCV-13 (Prevenar 13) was registered as the newest in 2009. This vaccine contains a protein carrier identical as the previous vaccine PCV-7 (Prevenar) and plus six new serotypes (ST) *Streptococcus pneumoniae*: 1, 3, 5, 6A, 7F and 19A. The reasons of addition new serotypes were their clinical severity and global presence. Vaccine PCV-13 at any assessment (immunogenicity, safety) demonstrated non-inferiority compared with PCV-7. PCV-13 vaccine should be effective in preventing otitis media, and has the broader serotype coverage. Because of the age indications PCV and PCV-7-13 are only one of conjugate vaccines intended for at-risk children under 5 years of age. Pneumococcal vaccination in newborns and infants is the first voluntary based vaccination as part of the national immunization schedule and is the first reimbursed by public health insurance. With access of new vaccines competitive environment is more open, which allows pediatricians to offer more options in prevention of pneumococcal disease and for parents have the right to require vaccine of their choice.

Key words: 13valent pneumococcal conjugate vaccine, pneumococcal vaccine, pneumococcal disease.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(4): 246–250

Úvod

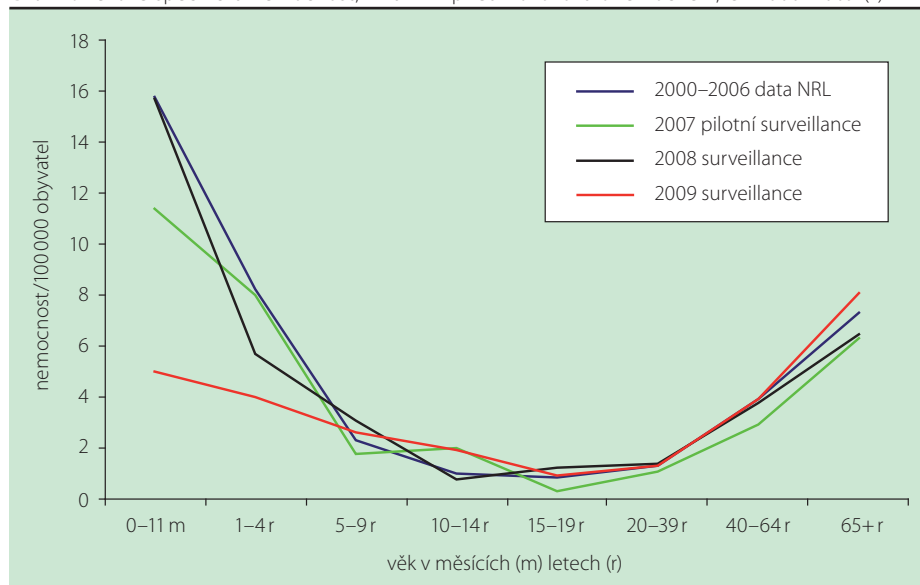
Pneumokokové nákazy jsou bakteriální onemocnění vyvolaná patogenem *Streptococcus pneumoniae*, které patří celosvětově k nejvýznamnějším zdravotním problémům. Klinické projevy zahrnují různá onemocnění od nejzávažnějších invazivních, jako jsou sepsy, meningitidy a bakteriemické pneumonie, až po méně závažné, ale četnější neinvazivní pneumokokové nákazy v podobě akutních otitid a sinusitid. U starších dospělých může být pneumokoková pneumonie příčinou úmrtí až v 10–20 % případů, u imunokompromitovaných až v 50 %. Onemocnění se přenáší vzdušnou cestou a je velice snadné se nakazit. Závažnost dopadu těchto nákaz na zdraví je především u dětí do 2 let věku a pak u osob staršího věku. U dětí se často objevují pneumokokové (broncho) pneumonie s typicky rychlým vznikem onemocnění provázeným kašlem, tachypnoí a bolestí na hrudi. Mezi nejzávažnější invazivní onemocnění patří pneumokoková meningitida s náhle vznik-

lou bolestí hlavy, zvracením, alterací vědomí se zimnicí a třesavkou. Velmi často se jedná o tzv. sekundární meningitidu nasedající na předchozí infekci horních cest dýchacích. Nejčastější manifestací pneumokokové infekce v dětském věku je akutní zánět středouší (AOM).

V České republice (ČR) byla podle dostupných epidemiologických dat v roce 2009 celková nemocnost invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) 3,4/100 tisíc a pneumokokových meningitid (PM) 0,9/100 tisíc obyvatel. Nejvyšší nemocnosti je opakovaně dosahováno u dětí do 1 roku věku, v roce 2008 byla incidence IPO 15,7/100 tisíc a v roce 2009 již klesla na 5,0/100 tisíc (graf 1). Jednou z příčin tohoto poprvé zaznamenaného poklesu u dětí do 1 roku věku může být již před rokem 2010 zahájené očkování proti pneumokokovým nákazám na privátním trhu. Nejvyšší smrtnost IPO (50 %) byla v roce 2009 zjištěna u dětí do 1 roku věku, celková smrtnost byla v tomto roce 16,9 % (1).

Současné možnosti prevence pneumokokových nákaz se díky novým dostupným vakcínám neustále rozšiřují. I přes to *Streptococcus pneumoniae* zůstává hlavní příčinou světové morbidity a mortality. Předpokládá se, že pneumokok je zodpovědný za 1,6 milionů úmrtí ročně, z toho k 1 milionu úmrtí dochází u dětí do 5 let věku. *S. pneumoniae* tak celosvětově patří mezi nejčastější příčinu úmrtí na onemocnění, kterým se dá předcházet vakcinací u dětí do 5 let věku. Očkování proti pneumokokovým nákazám výrazně snižuje výskyt těch nejzávažnějších – invazivních forem pneumokokových onemocnění – a zároveň redukuje výskyt nejčastějších pneumokokových nákaz – pneumonií a zánětů středního ucha.

Vývoj pneumokokových vakcín byl zahájen registrací polysacharidových vakcín, které poskytují ochranu u dospělých, avšak nejsou dostatečně imunogenní u malých dětí do 2 let věku. Proto byly vyvinuty konjugované vakcíny, kde jsou hlavní antigeny konjugovány s pro-

Graf 1. Věkově specifická nemocnost, invazivní pneumokoková onemocnění, ČR 2000–2009 (1)

teinovým nosičem a vyvolávají dostatečnou imunitní odpověď u dětí již od 6 týdnů věku.

První konjugovaná komerčně dostupná vakcína byla zaregistrována v roce 2000 v USA a v roce 2001 v Evropě jako 7valentní pneumokoková konjugovaná vakcína Prevenar (PCV-7). Postupně došlo k začlenění této vakcíny do národních imunizačních schémat jednotlivých zemí a zahájení plošné vakcinace novorozenců v řadě zemí světa. V současné době má více jak 40 zemí PCV-7 zařazenou do svého očkovacího kalendáře. Pneumokokové konjugované vakcíny jsou připraveny z purifikovaných kapsulárních polysacharidových antigenů, získaných z četných sérotypů *Streptococcus pneumoniae*, které jsou konjugované podle typu vakcíny s nosičem (D-protein z netypovatelného *Haemophilus influenzae*, difterickým a tetanickým toxoidem) nebo s nosným proteinem CRM₁₉₇ (difterický anatoxin). Podle počtu kapsulárních antigenů jsou v současné době k dispozici vakcíny 7-, 10-, a 13valentní (PCV-7, PCV-10 a PCV-13). Jako nejnovější byla v roce 2009 zaregistrována 13valentní pneumokoková vakcína Prevenar 13 (PCV-13).

Složení vakcíny a indikace

Vakcína PCV-13 obsahuje identický proteinový nosič (netoxický mutantní difterický anatoxin CRM₁₉₇), jaký je ve vakcíně Prevenar (PCV-7). Proti PCV-7 obsahuje PCV-13 navíc šest dalších sérotypů (ST): 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A. Kvantitativně vakcína obsahuje 2,2 mcg sacharidu každého sérotypu mimo 6B, kterého je ve vakcíně 4,4 mcg, a přibližně 32 mcg proteinového nosiče CRM₁₉₇. Proteinový nosič CRM₁₉₇ patří mezi nosiče, který je v konjugovaných vakcínách používán více jak 20 let. Vakcína

dále obsahuje 0,125 mg fosforečnanu hlinitého, chlorid sodný, polysorbát 80, kyselinu jantarovou a vodu na injekce. Důvody, proč došlo k rozšíření valentnosti původního Prevenaru o dalších 6 sérotypů, vyplývají z jejich závažnosti v klinických projevech onemocnění a v celosvětovém výskytu. **Sérotyp 1** je stále častější příčinou pneumokokových onemocnění v různých oblastech světa, druhý nejčastější sérotyp v Africe, čtvrtý nejčastější v Asii a Jižní Americe. Je příčinou pneumokokových epidemií (zejména meningitid) a nejčastější příčinou komplikovaných pneumonií s empyémy, a to i v ČR (2, 3, 4, 5). **Sérotyp 3** bývá častou příčinou pneumokokových onemocnění včetně akutních otitid se stoupajícím podílem v evropských zemích a patří mezi nejčastější sérotypy u pneumonií a IPO u dospělých. Jeho světová prevalence se pohybuje od 0,4–2,2 %. V USA v letech 2004–2005 to byl druhý nejčastější sérotyp po 19A (6). Jeho podíl na výskytu IPO je sice relativně nízký, ale patří mezi nejčastější agens AOM. **Sérotyp 5** vyvolává epidemie zejména v Africe a Jižní Americe, kde je třetí nejčastější sérotyp. Jeho prevalence se pohybuje od 0,4 % (Evropa) do 10,7 % (Afrika) (7). **Sérotyp 6A** bývá často rezistentní na antibiotika. Existuje zkřížená reaktivita se ST 6B, který je v PCV-7 i v PCV-10, proto tyto vakcíny vyvolávají tvorbu funkčních protilátek proti ST 6A (8). Postvakcinační surveillance v jednotlivých zemích ukáže, jaký je klinický dopad. Dá se předpokládat, že zkřížená reaktivita nebude příliš ovlivňovat nosičství a pak tím nevyvolává ani nepřímou ochranu. Protilátková odpověď na sérotyp 6A byla 5–10 × vyšší u PCV-13 než u PCV-7 a odpověď po PCV-10 byla o 1/3

až 1/2 nižší než po PCV-7. Funkční protilátková odpověď po PCV-13 byla 4–25 × vyšší než po PCV-7 (9). **Sérotyp 7F** je častou příčinou pneumokokových onemocnění celosvětově a jeho nárůst je zaznamenáván v řadě evropských zemí (např. v Německu). Jeho prevalence kolísá od 0,8 % (Afrika) do 3,2 % (Evropa) (10). **Sérotyp 19A** bývá často rezistentní na antibiotika a významně narůstá jako příčina IPO v řadě zemí světa (11, 12, 13). Po očkování vakcínou PCV-7 díky zkřížené reaktivitě sérotypu 19F vznikají protilátky také proti sérotypu 19A, ale nejsou dostatečně funkční, aby vedly ke klinické ochraně proti 19A (8). To je jeden z důvodů, proč byl sérotyp 19A do nové vakcíny přidán. PCV-10 indukuje tvorbu funkčních protilátek, která je 2 × vyšší než po PCV-7, ale funkční protilátková odpověď po PCV-13 je nesrovnatelně vyšší. Po primovakcinaci je 66 × vyšší než po PCV-7 (9).

Vakcína PCV-13 je určena k aktivní imunizaci pro prevenci invazivních onemocnění, pneumonií a akutních zánětů středouší vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let. Díky přidaným sérotypům se dá na základě výsledků zachycených izolátů v ČR v období 2000–2009 odhadovat 81 % pokrytí cirkulujících sérotypů zodpovědných za IPO u dětí do 1 roku věku očkovaných PCV-13 a 83 % pokrytí u dětí ve věku pod 5 roků (1). Vzhledem k malému počtu zachycených izolátů ve sledovaném období (81 izolátů u dětí do 1 roku a 247 izolátů u dětí do 5 let věku) je nutné brát toto hodnocení spíše jako orientační. Dle těchto výsledků dosahuje vakcína PCV-13 v podmínkách ČR největšího pokrytí z pneumokokových vakcín u dětí do 5 let věku (tabulka 1). Rozsah pokrytí cirkulujících sérotypů jednotlivými vakcínami se mění v jednotlivých letech a podle geografických oblastí (tabulka 2). Celé vakcinační schéma kojenců je doporučeno v podmínkách ČR provést jako čtyřdávkové. Základní očkování se skládá ze tří dávek vakcíny, každá o objemu 0,5 ml. První dávku se v našich podmínkách doporučuje obvykle aplikovat ve 2 měsících věku s intervalem minimálně 1 měsíc mezi dávkami. Aplikace čtvrté dávky (přeočkování – posilující dávka) se doporučuje mezi 11.–15. měsícem věku. Optimální imunologické odpovědi je dosaženo, aplikuje-li se čtvrtá dávka mezi 12.–13. měsícem věku. Vakcína PCV-13 může být simultánně aplikována se všemi běžnými dětskými vakcínami bez imunologické interference např. s očkováním hexavakcínou (DTaP-IPV-HBV-Hib) nebo vakcínou proti meningokokům (14).

Tabulka 1. IPO – pokrytí sérotypů vakcínami, ČR 2000–2009

Věk dítěte (počet izolátů)	Pneumokoková vakcína			
	PCV-7	PCV-10	PCV-13	PPV-23
do 1 roku (81)	55 %	69,9%	81 %	–
do 5 let (247)	62,7%	69,9%	83,1 %	83,1 %

PCV-7 = Prevenar, PCV-10 = Synflorix, PCV-13 = Prevenar 13, PPV-23 = Pneumo23

Tabulka 2. Teoretické pokrytí sérotypů konjugovanými vakcínami podle světových regionů*

Pneumokoková vakcína	Afrika (%)	Asie (%)	Evropa (%)	Jižní Amerika (%)	Severní Amerika (%)	Oceánie (%)
PCV-7	39,3	48	67,1	54,4	78,1	64,5
PCV-10	62,5	66,2	76,2	73,6	80,6	71,1
PCV-13	76,9	73,9	88	83,4	88	79,1

PCV-7 = Prevenar, PCV-10 = Synflorix, PCV-13 = Prevenar 13, *adaptováno dle (10)

Význam sérotypu 19A v PCV-13

Sérotyp 19A je jednou z možných příčin invazivních pneumokokových onemocnění, nazofaryngeálního nosičství a zánětů středouší. Jeho podíl v zastoupení jednotlivých sérotypů se regionálně mění. V USA patří mezi nejčastější sérotypy vyvolávající invazivní pneumokoková onemocnění a vysoký je také jeho podíl na rezistentních kmenech. V letech 2004–2005 > 75 % penicilin rezistentních kmenů byl právě sérotyp 19A (15). Přestože sérotyp 19A je fylogeneticky ve stejné séroskupině jako sérotyp 19F, který je součástí PCV-7, nebyla prokázána zkřížená protekce PCV-7 proti sérotypu 19A. Stoupající podíl sérotypu 19A na výskytu invazivních onemocnění v řadě zemí světa (kromě USA také Velká Británie, Austrálie) v době vakcinace PCV-7 to potvrzuje. I v Evropě z některých států hlásí zvýšený podíl ST 19A na invazivních onemocněních. V letech 2003–2005 byl v Portugalsku ST19A zodpovědný za invazivní onemocnění ve 24% u dětí do 5 let věku, ve Španělsku v letech 2001–2005 ve 22 %. Podíl na pneumokokovém pleurálním empyému v UK byl 26 % (2006–2007) u dětí do 2 let věku a ve Francii 27 % (2002–2004) u dětí do 15 let věku (16, 17, 18, 19).

V USA po zahájení vakcinace proti pneumokokovým nákazám došlo k výraznému poklesu incidence invazivních nákaz z 24,4 (rok 1998) na 13,8 (rok 2005) na 100 tisíc obyvatel, ale na druhou stranu zaznamenali stoupající zastoupení sérotypu 19A. Incidence invazivních onemocnění způsobených ST 19A stoupla z 0,8 na 2,5/100 tisíc. V Austrálii zaznamenali 97% pokles v incidenci IPO vyvolaných vakcinálními sérotypy v PCV-7 za 6 let po zahájení pneumokokové vakcinace při 89–91% proočkovanosti. Na druhou stranu 64% byl zaznamenán nárůst incidence onemocnění vyvolaných nevakcinálními sérotypy a 164% nárůst incidence IPO vyvolané právě sérotypem

19A. V roce 2007 se sérotyp 19A stal v Austrálii dominantním vyvolavatelem IPO s 38% podílem na vzniku všech IPO (13).

Tento stoupající trend ST 19A po zahájení vakcinace PCV-7 nebyl pozorován ve všech částech světa. Většina nárůstu tohoto sérotypu je způsobená zejména přítomnou antibiotickou rezistencí a vznikem multirezistentních klonů (20). Situace v ČR je zatím relativně dobrá a ST 19A se na IPO podílí sporadicky. Nicméně epidemiologická situace jednotlivých sérotypů se velice často mění a ke změnám v prevalenci ST 19A může dojít i v našich podmínkách. Na Slovensku zaznamenali zvýšený podíl ST 19A jako původce AOM u očkovaných i neočkovaných dětí PCV-7. U 32 dětí s těžkým průběhem AOM byly nejčastějšími vyvolavateli ST 19A (v 28 %) a ST 3 (v 19 %) (21).

Bezpečnost PCV-13

Podobně jako u PCV-7 se i u nové vakcíny sleduje a hodnotí její bezpečnost a výskyt nežádoucích reakcí po očkování. Tyto reakce se porovnávají s PCV-7 a hodnotí se, zda bezpečnost vícevalentní vakcíny je minimálně stejná jako bezpečnost první zaregistrované vakcíny. Výskyt lokálních reakcí, celkových reakcí a ostatních nežádoucích účinků byl hodnocen v metaanalýze 13 dostupných klinických studií (22), které probíhaly celkem v 9 zemích severní Ameriky, Evropy a Asie. Celkem bylo analyzováno více jak 7,5 tisíce očkovaných dětí, v novorozeneckém věku (věk 6–8 týdnů v době vstupu do studie). Frekvence výskytu všech nežádoucích reakcí po primovakcinaci PCV-13 byla zcela porovnatelná s reakcemi po očkování PCV-7. Jednalo se o reakce, které byly očekávané v této věkové kategorii. Nežádoucí reakce byly hlášeny u 65,6 % dětí očkovaných PCV-13 a u 64,7 % dětí očkovaných PCV-7. Po boos-

ter dávce v batolecím věku došlo k poklesu výskytu těchto nežádoucích reakcí na 31,7 % u PCV-13 a 36,0 % u PCV-7. Ne všechny takto hlášené reakce jsou v přímé souvislosti s očkováním. Do hlášených účinků jsou zahrnuty všechny změny zdravotního stavu v průběhu sledovaného období (30 dnů po vakcinaci). Výskyt celkových a místních reakcí byl srovnatelný, s výjimkou signifikantně vyššího výskytu bolestivosti v místě vpichu po booster dávce PCV-7 než po PCV-13. Výskyt horečky po očkování byl srovnatelný, s častější frekvencí horečky po booster dávce než po jednotlivých dávkách primovakcinace. Horečka > 40 °C se vyskytovala pouze u ≤ 0,3 % očkovaných po jakékoli dávce (8, 10).

Imunogenita vakcíny

Na základě rozhodnutí WHO a ustavených doporučení je pro všechny nové pneumokokové konjugované vakcíny dostatečné pro jejich registraci prokázání tzv. non-inferiority, tedy minimálně stejné a lepší výsledky (ne horší), v porovnání s PCV-7 v klinickém hodnocení porovnávající PCV-7 a novou kandidátní vakcínu. Hodnotí se a navzájem porovnává počet očkovaných osob s koncentrací specifických protilátek vyšších, než je stanovená minimální protektivní koncentrace (0,35 mcg) v období 4 týdnů po primovakcinaci (23, 24). Dalším hodnoceným kritériem jsou průkaz funkčních protilátek měřených metodou opsonofagocytózy (OPA) a průkaz imunologické paměti v podobě anamnestické protilátkové odpovědi po přeočkování (booster dávce). Minimální protektivní hodnota funkčních protilátek se udává jako titer 1:8 (korelát minimální protektivní koncentrace 0,35 mcg) a odpovídá dostatečné účinnosti vakcíny. Jako další možná hodnocení konjugovaných vakcín se zjišťují geometrické průměry protilátkových koncentrací (vycházejících z ELISA výsledků), průměry titrů (vycházející z OPA hodnot) nebo se zhotovují reverzní kumulativní křivky distribuce koncentrací či titrů protilátek.

V provedených klinických hodnoceních bylo dosaženo dostatečné protektivity PCV-13 pro všech 13 vakcinálních sérotypů. V žádné studii nebyla prokázána non-inferiorita PCV-13 v porovnání s PCV-7. Procento očkovaných dětí s protektivními hladinami protilátek bylo minimálně 72,5 % pro všechny vakcinální sérotypy a 98 % pro sérotyp 19A (25). Ve studii Bryant, a kol. 88,3–97,9 % očkovaných dětí PCV-13 dosáhlo protektivních koncentrací protilátek 1 měsíc po primovakcinaci třemi dávkami v měsíčních rozestupech pro 7 sérotypů obsažených v PCV-7

i PCV-13 (88,3 % pro ST 6B; 97,9 % pro sérotyp 14 a 19F) v porovnání s 88,8–99,1 % očkovaných PCV-7 (88,8 % pro ST 6B; 99,1 % pro ST 4 a 18C). Pro 6 sérotypů obsažených pouze v PCV-13 bylo dosaženo výsledků 96,8–100 % očkovaných dětí s protektivními protilátkami (96,8 % pro ST 6A; 100 % pro ST 5 a 19A) (8). Podobných výsledků prokazujících dostatečnou imunogenitu PCV-13 pro všech 13 sérotypů bylo dosaženo i v jiných klinických studiích, včetně dostatečné imunogenity při simultánní aplikaci s ostatními rutinními dětskými vakcínami a splnění non-inferiority ve srovnání s PCV-7 (26, 27, 28).

Přechod z PCV-7 na PCV-13

Existuje několik důvodů, proč začít používat PCV-13 místo PCV-7. Jednak s uvedením nové 13valentní vakcíny na trh se dá očekávat postupný útlum dovozu PCV-7 do ČR. To podstatně je, že nová vakcína má širší pokrytí o 6 dalších sérotypů a umožňuje získat větší ochranu. Přechod z PCV-7 na PCV-13 je možný kdykoli během očkovacího schématu. Provedené studie prokázaly, že děti, které dostaly tři dávky PCV-7 a následně jednu dávku PCV-13 v druhém roce života, měly plně srovnatelné výsledky imunogenity pro 7 běžných sérotypů jako děti očkované pouze PCV-7, včetně boosteru PCV-7. Také jedna booster dávka PCV-13 po třech dávkách PCV-7 v kojeneckém věku vyvolává u očkovaných dětí dostatečnou imunologickou odpověď na zbývajících 7 nových sérotypů, i když o něco nižší než u dětí plně očkovaných PCV-13 (25).

Současná legislativa očkování proti pneumokokům

Očkování proti pneumokokům je historicky první očkování nově narozených dětí v ČR, které je součástí očkovacího kalendáře, ale v režimu nepovinného-dobrovolného očkování. Současně je to první očkování národního imunizačního schématu, které není hrazeno ze státního rozpočtu, ale z veřejného zdravotního pojištění. Legislativně je očkování zakotveno v úplném znění zákona č. 47/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění s účinností od 1. 1. 2010. Vzhledem k tomu, že se jedná o dobrovolné očkování, nelze hovořit o plošném očkování. Přesto na základě dosavadních údajů je zájem o toto očkování vysoký a bude dosaženo vysoké proočkovanosti. Rodiče dětí se mohou rozhodnout, zda pro očkování zvolí vakcínu PCV-7, PCV-10 nebo PCV-13, všechny jsou hrazeny ze zdravotního pojištění. Vzhledem k ceně se na vakcínu PCV-13 doplácí v průměru 350,- Kč, vakcína PCV-10 je bez doplatku. Pediatr by měl poskytnout rodičům dítěte

dostatečné množství relevantních současných poznatků o dostupných pneumokokových vakcínách a rodiče se pak musí sami rozhodnout, kterou vakcínu zvolí.

Rizikové děti do 5 let věku jsou i nadále očkované v režimu pravidelného povinného očkování a očkování pneumokokovou vakcínou mají plně hrazené ze státního rozpočtu. Z konjugovaných vakcín je možné rizikové děti očkovat pouze vakcínou PCV-7, která je postupně nahrazována vakcínou PCV-13. Jedním z důvodů je, že pouze tyto vakcíny jsou registrovány pro děti až do věku 5 let a byla u nich prokázána dostatečná imunitní odpověď. Vakcína PCV-10 je registrována pouze pro děti do 2 let věku. Od 2 let věku je možné alternativně nabídnout i polysacharidovou vakcínu. Mezi zdravotní indikace pro pravidelné očkování proti pneumokokům, které jsou specifikovány v příloze č. 1 vyhlášky č. 537/2006 Sb. (vyhláška o očkování proti infekčním nemocem), patří: primární defekt imunity s klinickým projevem (porucha tvorby imunoglobulinů, T-lymfocytů, porucha fagocytózy a komplementu), závažné sekundární imunodeficiency (hemato-onkologická a onkologická onemocnění po chemoterapii), transplantace orgánů, HIV pozitivita, funkční i anatomické asplenie u dětí před dovršením druhého roku věku, transplantace kmenových hemopoetických buněk, chronická plicní onemocnění (vrozené vady a poruchy respiračního traktu), bronchopulmonální dysplazie, recidivující otitidy v rozsahu 4 ataky a více za rok, kochleární implantáty a likvorea, prodělané bakteriální meningitidy a septicémie. V roce 2009 byly vyhláškou č. 65/2009 Sb. zdravotní indikace rozšířeny o děti s porodní hmotností pod 1 500 g. Všechny tyto děti jsou ve vysokém riziku komplikovaného průběhu pneumokokových onemocnění, proto je očkování jednoznačně indikováno.

Závěr

Pneumokoková vakcína PCV-13 je na základě všech dosud provedených studií dostatečně bezpečná a imunogenní. Dosažené výsledky nejsou horší než výsledky, kterých bylo dosaženo v klinickém hodnocení vakcíny PCV-7, což je plně dostačující na základě WHO přijatých kritérií pro nové pneumokokové vakcíny. Podle dostupných epidemiologických údajů by 13valentní vakcína mohla pokrýt až 80 % invazivních pneumokokových nákaz v celosvětovém měřítku. Pokrytí je značně závislé na skutečné epidemiologické situaci v dané zemi a na prevalenci jednotlivých sérotypů. Na základě aktivní surveillance v ČR a zastoupe-

ní jednotlivých sérotypů v populaci je pokrytí PCV-13 v porovnání s PCV-7 a PCV-10 vyšší.

V porovnání se 7valentní vakcínou by PCV-13 měla být účinnější v prevenci zánětů středního ucha zejména díky přidáním sérotypům 6A, 19A a 3.

Teprve dostatečně dlouhé postregistrační sledování a surveillance v zemích, kde je a bude ve významné míře používána vakcína PCV-13, nám umožní získat další, tolik potřebné informace o významu pneumokokové vakcinace z pohledu veřejného zdraví, ovlivnění nazofaryngeálního nosičství, ovlivnění výskytu akutních otitid a pneumokokových pneumonií, včetně významu kolektivní imunity (herd immunity). Očkování proti pneumokokům nepatří pouze mezi dětská očkování. Konjugované vakcíny budou do budoucna mít svůj význam i u dospělých. PCV-13 v porovnání s polysacharidovou 23valentní pneumokokovou vakcínou (PPV-23) dosáhla vyšší imunogenity u dospělých ve věku 18–49 let. Dospělí očkovaní PCV-13 dosáhli také vyšších geometrických průměrů koncentrací IgG protilátek proti 11 z 12 porovnávaných sérotypů (ne pro sérotyp 4) (29). Podobně bylo dosaženo i vyšších hladin funkčních protilátek měřených opsonofagocytózou proti všem sérotypům (vyjma sérotypu 7F) u PCV-13 skupiny.

Více jak 40 zemí ve svých národních imunizačních programech používá vakcínu PCV-7 a s příchodem nové PCV-13 postupně přechází na tuto vícevalentní vakcínu. Proto budou žádoucí výsledky kombinovaného používání PCV-7 a PCV-13. Děti očkované vakcínou PCV-7 mohou získat protekci proti 6 novým sérotypům po aplikaci jedné booster dávky PCV-13. Klinické studie prokázaly, že protilátková odpověď po jedné booster dávce je srovnatelná s odpovědí po primární sérii PCV-13 (25). Údaje o bezpečnosti a imunogenitě vakcíny byly rozsáhle studovány u téměř 4 700 dětí a prokázalo se, že PCV-13 vyvolává imunitní odpověď obdobnou PCV-7 a indukuje dostatečné množství funkčních protilátek. Podobně bezpečnostní profil má PCV-13 srovnatelný s PCV-7. Podobně je PCV-13 dobře tolerovaná, pokud je simultánně aplikovaná s rutinně používanými dětskými vakcínami. Pneumokokové konjugované vakcíny budou postupně začleňovány do imunizačních programů stále více zemí. Největšího celosvětového efektu vakcinace bude dosaženo po zahájení očkování v rozvojových zemích s extrémně vysokou mortalitou na pneumokoková onemocnění. Pak by byla šance dosáhnout cíle v prevenci pneumokokových onemocnění v podobě 2/3 poklesu mortality u dětí do 5 let věku do roku

2015. Přechodem z PCV-7 na PCV-13 by mohlo dojít k vzestupu pokrytí sérotypů z 78,1 % na 88 % v Severní Americe, z 67,1 % na 88 % v Evropě, z 39,3 % na 76,9 % v Africe, z 48 % na 73,9 % v Asii, z 54,4 % na 83,4 % v Latinské Americe a z 64,5 % na 79,1 % v Oceánii (7). S příchodem nových vakcín se více otvírá konkurenční prostředí a lékaři může právě v oblasti doporučeného očkování nabízet rodičům dítěte více možností. Na druhou stranu to na lékaře klade více zodpovědnosti ve sledování nových údajů a udržování poměrně vysoké informovanosti o dostupných vakcínách. Jedině tak může poskytovat ucelené a objektivní podklady nezbytné ke konečnému rozhodnutí rodičů, kterou vakcínu si pro očkování svého dítěte zvolí. Rodiče v souladu s vyhláškou mají právo požadovat zajištění očkování pneumokokovou vakcínou dle jejich výběru, neboť se jedná o očkování na žádost fyzické osoby a lékař by jim měl nabízet všechny tři v ČR dostupné vakcíny.

Literatura

- Motlová J, Beneš C, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2009. Zprávy EM SZÚ Praha 2010; 19: 68–77.
- Brueggemann AB, Spratt BG. Geographic distribution and clonal diversity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 isolates. J. Clin. Microbiol. 2003; 41(11): 4966–4970.
- Byington CL, Korgenski K, Daly J, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. Pediatr Infect Dis J 2006; 25(3): 250–254.
- Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. Vaccine 2007; 25(13): 2406–2412.
- Marešová V, Blechová Z, Vančíková Z, et al. Invasive pneumococcal disease IPD in the Czech Republic. Clinical syndromes, serotypes, antibiotic susceptibility and presence on underlying conditions. Poster presented on the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases-ESPID, Helsinki, Finland, 2009.
- Richer SS, Heilmann KP, Dohrn CL, et al. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 2004–2005. Clin Infect Dis 2009; 48(3): e23–e33.
- Pneumococcal regional serotype distribution for pneumococcal AMC TPP, www.vaccineamc.org/files/TPP_code-book.pdf.
- Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al. Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. Pediatrics 2010; 125: 866–875.
- Paradiso P, Rodgers GL, Girgenti D, et al. Immunity to serogroups 6 and 19 by CRM197-based PCV7 and PCV13: The Relative importance of Direct and Cross-Protection. Poster presented at the 7th International Symposium on Pneumococci nad Pneumococcal Diseases (ISPPD-7), March 14–18, 2010, Tel Aviv, Israel.
- Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Expert Rev. Vaccines 2009; 8(8): 977–986.
- Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. J Infect Dis 2009; 199(6): 771–773.
- Mahjoub-Messai F, Doit C, Koeck JL, et al. Population snapshot of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates before and after introduction of seven-valent pneumococcal vaccination for French children. J Clin Microbiol 2009; 47(3): 837–840.
- Williams S, Robertson J, Lee M. Changes in Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease Post Introduction of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: The Australian Experience. Poster on 7th International Symposium on Pneumococci nad Pneumococcal Diseases (ISPPD-7), March 14–18, 2010, Tel Aviv, Israel.
- Martinon-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, et al. Immunogenicity and Safety of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With Meningococcal C Tetanus Toxoid Conjugate and Other Routine Pediatric Vaccinations. Poster on 7th International Symposium on Pneumococci nad Pneumococcal Diseases (ISPPD-7), March 14–18, 2010, Tel Aviv, Israel.
- Moore MR, Gertz Jr RE, Woodbury R, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. J Infect Dis 2008; 197(7): 1016–1027.
- Aguar SI, Serrano I, Pinto FR, et al. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 835–843.
- Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population based case-control study. Clin Infect Dis 2007; 44: 1436–1441.
- Cliff D, Spencer DA, Paton JY, et al. The first year of enhanced surveillance of pneumococcal empyema in UK children. Poster presented at: 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; May 13–17 2008, Graz, Austria.
- Bekri H, Cohen R, Varao E, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes involved in children with pleural empyemas in France. Arch Pediatr 2007; 14: 239–243.
- Dagan R, Rivon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Introduction and expansion of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones causing acute otitis media in an unvaccinated population. J Inf Dis 2009; 199(6): 776–785.
- Jakubíková J, Perdochová L. Otitidy způsobené sérotypy *S. pneumoniae* po zavedení vakcinace PCV 7. Pediatrics 2009; 5: 263–266.
- Gurtman A, Tansey SP, Thompson A, et al. Safety of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants and Children: Meta-Analysis of 13 Clinical Trials in 9 Countries. Poster 28th ESPID, Nice, 4–8 May 2010.
- WHO. Recommendation for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Technical Report Series, No. 927, 64–98. WHO, Geneva, Switzerland 2005.
- Faevers I, Knezevic I, Powell M, et al. on behalf of the WHO Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7–8 July 2008, Ottawa, Canada. Vaccine 2009; 27(28): 3681–3688.
- Grimpel E, Laudat F, Baker SA, et al. Safety and Immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With Routine Pediatric Vaccination to Healthy Children in France. Poster 467, presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9–13, 2009, Brussels, Belgium.
- Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 4-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. Presented at: 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC, United States, 25–28 October 2008.
- Gadzinowski J, Tansey S, Mellelieu T, et al. A Phase 3 trial evaluating the safety, tolerability and immunogenicity of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Presented at: 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC, United States, 25–28 October 2008.
- Klinger CL, Snape MD, John T, et al. Immunogenicity of DTaP-IPV-Hib and MenC vaccines in the UK when administered with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Presented at: 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC, United States, 25–28 October 2008.
- Scott D, Komjathy SF, Hu BT, et al. Phase I trial of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. Vaccine 2007; 25(33): 6164–6166.

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1 575, 500 01 Hradec Králové
chlibek@pmfhk.cz