

Novinky v očkování proti pneumokokovým infekcím u dospělých

prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

V dospělém věku se na rozdíl od dětí vyskytuje větší množství rizikových faktorů pro vznik a rozvoj pneumokokových onemocnění, zejména pak jejich invazivních forem a komunitních pneumonií. Hlavním rizikovým faktorem je vysoký věk, výskyt chronických onemocnění a kouření. Současné možnosti očkování v dospělosti byly rozšířeny o nové indikační použití konjugované 13valentní pneumokokové vakcíny (PCV13) pro osoby ve věku 50 let a starších. Konjugovaná vakcína prokázala vysokou imunogenicitu a dobrý bezpečnostní profil jak u osob starších 50 let, tak u seniorů ve věku nad 70 let věku. V porovnání s 23valentní polysacharidovou vakcínou nebylo dosaženo horších výsledků titrů funkčních protilátek proti všem 12 společným sérotypům a pro řadu sérotypů bylo dosaženo u konjugované vakcíny statisticky signifikantně vyšších titrů protilátek. Jedna dávka PCV13 může být doporučena pro všechny osoby ≥ 50 let bez ohledu na předchozí vakcinaci proti pneumokokům, zejména pak rizikovým skupinám a starším dospělým.

Klíčová slova: pneumokoky, konjugovaná vakcína, pneumokoková onemocnění, očkování.

News in vaccination against pneumococcal infections in adults

More risk factors for the emergence and development of pneumococcal disease, especially invasive forms and community-acquired pneumonia are present in adults, unlike children. The main risk factor is age, incidence of chronic diseases and smoking. Current possibilities of adult vaccination were expanded to include a new indication for using 13valent conjugate pneumococcal vaccine for persons aged 50 years and older. Conjugate vaccine showed high immunogenicity and good safety profile, both in those aged 50 years and the elderly aged over 70 years of age. The conjugate vaccine achieved no worse results of functional antibody titers against all 12 serotypes and for a number of serotypes was achieved statistically significantly higher titers of antibodies in conjugate vaccine compared with 23valent polysaccharide vaccine. A single dose of PCV13 may be recommended for all persons ≥ 50 years regardless of previous vaccination against pneumococcus, especially for groups at risk and older adults.

Key words: pneumococcus, conjugate vaccine, pneumococcal disease, vaccination.

Med. praxi 2012; 9(6–7): 274–276

Úvod

Invazivní pneumokoková onemocnění (IPO) a komunitní pneumonie způsobené *Streptococcus pneumoniae* jsou závažným zdravotním problémem dospělých osob a významnou příčinou morbidit a mortalit v dospělé populaci, zejména pak u osob nad 65 let věku. Právě v dospělosti se vyskytuje daleko více faktorů, které zvyšují riziko vzniku pneumokokových onemocnění nebo jejich komplikací, než je tomu v dětské populaci (1, 2). Hlavním rizikovým faktorem je vysoký věk, výskyt chronických onemocnění a kouření. Jsou známá chronická onemocnění, která zvyšují riziko vzniku IPO u dospělých osob (tabulka 1) (3). V nejvyšším riziku IPO jsou zejména osoby s funkční nebo anatomicou asplenií, osoby s chronickým onemocněním srdce, plic, jater nebo ledvin a pacienti s kochleárními implantáty. Pacienti s chronickým srdečním onemocněním onemocní 10x častěji IPO a pacienti s chronickým plicním onemocněním 7x častěji než stejně staré dospělé osoby bez těchto rizik (3). Podobně jsou v riziku IPO pacienti s likvoreou a osoby s orgánovými transplantacemi. Dalším rizikovým faktorem je imunodeficience, stav vrozené nebo získané imunodeficience, včetně

onemocnění virem HIV, hematologická malignita, transplantace hematopoetických buněk, imunosupresivní léčba nebo kortikosteroidní terapie (2). Také pacienti s diabetes mellitus jsou až v 6x vyšším riziku IPO (3). Vyšší výskyt onemocnění je zaznamenáván u alkoholiků nebo u osob pobývajících v léčebnách dlouhodobě nemocných. Klinické projevy pneumokokových onemocnění zahrnují různé formy od nejzávažnějších invazivních (IPO), jako jsou sepsy, meningitidy a bakteriemiické pneumonie až po méně závažné, ale čtenější neinvazivní (slizniční) pneumokokové nákazy v podobě akutních otitid a sinusitid. Nejčastější formou IPO u dospělých

jsou bakteriemiické pneumonie (v USA až 70 %, v ČR 42 % všech IPO) (4). Jejich incidence a podíl na IPO stoupá s věkem (graf 1), u osob nad 40 let věku je jejich podíl na IPO 41 %, u osob starších 65 let je to 47 % podíl (5). V porovnání s předchozími roky dochází k pozvolnému nárůstu hlášených bakteriemiických pneumonií nejenom u nás, ale také v ostatních zemích. Podíl pneumonií na IPO u osob starších 50 let tvořil v Polsku 34 % v roce 2007, 41 % v roce 2008 a 47 % v roce 2009. Tento stoupající podíl může být zároveň výsledkem zlepšení surveillance IPO (6). Letalita IPO stoupá s věkem. Celková letalita u bakteriemií je 20 %, u osob starších stoupá až na 60 %,

Tabulka 1. Vliv chronických onemocnění na incidenci IPO u dospělých

Chronické onemocnění	Incidence/100 000 ob.	Zvýšení rizika IPO
Zdravé osoby	9	0
Diabetes mellitus	51	5,8
Chronická respirační onemocnění	63	7,1
Kardiovaskulární onemocnění	94	10
Alkoholismus	100	11,3
Solidní tumory	300	34
HIV/AIDS	423	48,1
Hematoonkologická onemocnění	503	57,1

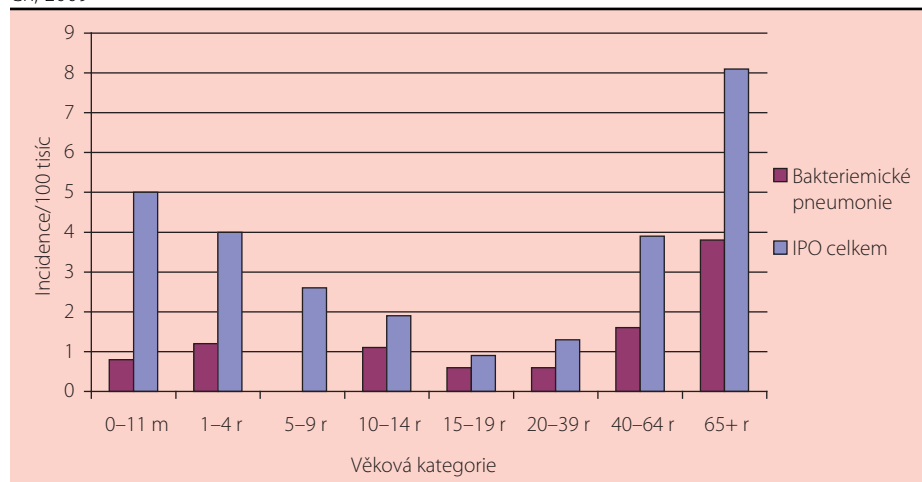
celková letalita u meningitidy je 30 %, u starších dospělých až 80 % (7). Riziko úmrtí významně narůstá již od 50 let věku. V České republice (ČR) je věkově specifická smrtnost nejvyšší v kategorii ≥ 65 let, kde došlo proti roku 2010 k mírnému nárůstu (18,6 % a 21,2 % v roce 2010 a 2011) a dále pak v kategorii 40–64 let (12,8 % v roce 2010 a 2011) (8, 9). V porovnání s dětmi do 5 let věku, kde je zaznamenáván za poslední 2 roky výrazný pokles incidence IPO, u starších osob (≥ 65 let) dochází naopak od roku 2007 k pozvolnému nárůstu incidence (6,4/100 tisíc v roce 2007 vs. 8,8/100 tisíc v roce 2010). Tento nárůst může také souviset se zlepšením surveillance IPO. V současnosti jsou v ČR starší osoby nejrizikovější z pohledu nemocnosti a smrtnosti IPO. Na jedno nemocné dítě ve věku 1–4 let připadají dva nemocní dospělí ve věku 65+ let. Letalita pneumokokové pneumonie u starších dospělých může být 10–20 %, u imunokompromitovaných pak až 50 %.

Vzhledem k narůstajícímu počtu starších a chronicky nemocných osob v populaci, stoupá v dospělosti význam očkování proti pneumokokům. Dosud byla k dispozici pro dospělé pouze 23valentní polysacharidová vakcína (PPV23), která se používá od roku 1983. Pro neúčinnost polysacharidových vakcín u dětí do dvou let věku byl v 80. letech minulého století zahájen vývoj konjugovaných pneumokokových vakcín právě pro děti. V roce 2000 byla uvedena na trh první konjugovaná 7valentní vakcína pro dětskou populaci (PCV7) Prevenar, následovaná 10valentní vakcínou (PCV10) Synflorix v roce 2009 a 13valentní vakcínou (PCV13) Prevenar13 v roce 2010. Vzhledem k vysoké imunologické odpovědi u dětí na očkování konjugovanou vakcínou, bylo později zahájeno hodnocení konjugovaných vakcín také u dospělé populace. Výsledkem je od října 2011 registrace 13valentní konjugované vakcíny Prevenar13 Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro imunizaci dospělých osob ve věku 50 let a starších.

Imunitní odpověď a bezpečnost konjugované vakcíny v dospělosti

13valentní konjugovaná vakcína byla registrována pro dospělé na základě výsledků imunogenicity a bezpečnosti vakcíny ve srovnání s 23valentní polysacharidovou vakcínou. Pro hodnocení imunogenicity byla stanovena funkční aktivita postvakcinačních protilátek metodou opsonofagocytózy (OPA). Celkem bylo provedeno 6 klinických studií s téměř 6 tisíci dobrovolníky (5 667 osob) ve věku od 50 do více než 80 let věku (10). Primárním

Graf 1. Incidence IPO a bakteriemičkových pneumonií v jednotlivých věkových kohortách na 100 tisíc, ČR, 2009



cílem studií bylo zhodnocení kritéria „non-inferiority“. Vakcína, která dosáhla kritéria non-inferiority je taková, jejíž imunogenita je minimálně stejná, nikoli horší než je imunogenita srovnávané vakcíny. V tomto případě se konjugovaná vakcína srovnávala s polysacharidovou PPV23 vakcínou. Sekundárním cílem studií bylo posouzení „superiority“ konjugované vakcíny, tedy zda dosahuje naopak lepších výsledků imunogenicity či nikoli. Kritérium non-inferiority bylo dosaženo pro všechny sérotypy obsažené ve vakcíně PCV13. Ve studii osob ve věku 60–64 let před tím nikdy neočkovaných proti pneumokokům, dosáhly osoby očkové jednou dávkou konjugované vakcíny statisticky významně vyšších titrů funkčních protilátek (OPA GMT) v porovnání s osobami očkovanými jednou dávkou PPV23 u 8 z 12 společných vakcinačních sérotypů. Když se porovnávala imunitní odpověď na očkování po jedné dávce PCV13 u dosud neočkovaných osob ve věku 50–59 let vs. 60–64 let, bylo kritérium non-inferiority u osob 50–59 let splněno pro všechny sérotypy a tato věková kohorta dosáhla významně vyšších titrů funkčních protilátek u 9 z 13 sérotypů obsažených ve vakcíně v porovnání s 60–64letými osobami.

Imunogenita konjugované vakcíny byla hodnocena také u dospělých, kteří byli již v minulosti očkováni proti pneumokokům. Do studie byly zařazeny osoby starší 70 let, které byly před více než 5 lety očkovány polysacharidovou vakcínou. Polovině osob byla aplikována konjugovaná vakcína a druhé polovině polysacharidová vakcína. Titr funkčních protilátek 1 měsíc po aplikaci konjugované vakcíny nebyl nižší než u očkovaných polysacharidovou vakcínou pro všechny vakcinační sérotypy (kritérium non-inferiority bylo dosaženo). Naopak, imunitní odpověď na 10 ze 12 společných sérotypů byla

signifikantně vyšší (superiorní) po konjugované vakcíně ve srovnání s polysacharidovou vakcínou.

Výskyt celkových i místních nežádoucích reakcí po očkování je srovnatelný u obou vakcín (PCV13 a PPV23), ve všech studiích bylo dosaženo podobných výsledků. Nejnížší výskyt reakcí byl zaznamenán u osob ≥ 70 let. Horečka ($\geq 38^\circ\text{C}$) se po očkování konjugovanou vakcínou vyskytovala u 1–4 % osob, po polysacharidové vakcíně u 1–2 % osob. Nejčastější celkovou reakcí byla únava (34–63 % a 43–49 % u PCV13, resp. PPV23), bolest hlavy (24–54 % a 26–54 % u PCV13, resp. PPV23) a bolest svalů (21–47 % a 28–37 % u PCV13, resp. PPV23). Reaktogenita PCV13 vakcíny byla srovnatelná s PPV23 vakcínou. Konjugovaná prokázala dostatečnou bezpečnost při použití v dospělosti.

Použití konjugované vakcíny v dospělosti

Použití konjugované vakcíny v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění u dospělých je novou indikací tohoto typu vakcíny. Celkovou výhodou vakcíny je vyšší imunogenita konjugované vakcíny, která se, podobně jako u dětí, prokázala také u dospělých. Další výhody konjugované vakcíny jsou vysoká funkční aktivita a avidita protilátek, vliv na pokles nazofaryngeálního nosičství a indukce imunologické paměti s dlouhodobým ochranným účinkem. Výhodou vakcíny je také možnost použití k přeočkování u osob dříve očkovaných proti pneumokokům polysacharidovou vakcínou. Po aplikaci konjugované vakcíny jako přeočkování po polysacharidové vakcíně nebyla pozorována hyporesponzivita. Jedna dávka PCV13 může být doporučena pro všechny osoby ≥ 50 let bez ohledu

na předchozí vakcinaci proti pneumokokům, zejména pak rizikovým skupinám a starším dospělým. Nevýhodou vakcíny je její vysoká cena (PCV13 cca 1 300,- Kč, PPV23 cca 500,- Kč u distributora) a nižší počet vakcinálních sérotypů než v PPV23. Národní doporučení jsou v řadě zemí zatím ve stadiu příprav. Není dosud zcela ujasněno, zda preferovat plošnou aplikaci PCV13 jako vakcínu první volby všem osobám ve věku ≥ 50 let nebo pouze rizikovým skupinám. Národní či lokální doporučení k použití vakcíny PCV13 má zatím pouze 7 států evropské unie. Kontroverzní je indikace vakcíny k prevenci komunitních pneumonií. V některých zemích má PCV13 registrovanou indikaci k prevenci jak IPO, tak pneumonií (USA, Austrálie), v některých zemích má zatím registraci pouze k prevenci IPO (Evropská unie, včetně ČR, Kanada). Očkovat je možné dosud neočkované dospělé, dospělé dříve očkované PPV23 a dospělé s neznámou předchozí vakcinací proti pneumokokovým onemocněním. Výhodou polysacharidové PPV23 vakcíny je širší pokrytí vzhledem k počtu sérotypů zastoupených ve vakcíně. Podle zachycených sérotypů v souboru bakteriemičkových pneumokokových pneumonií dospělých pacientů v letech 2000–2007 v ČR ($N = 135$) a zastoupení jednotlivých sérotypů ve vakcínách dosahuje PPV23 vakcína nejvyšší 91,6 % pokrytí. Vakcína PCV13 dosahuje pokrytí 71,7 % (11). K zajištění co nejširší ochrany je proto vhodná aplikace obou vakcín. V tomto případě se jeví jako výhodné zahájit očkování konjugovanou vakcínou jako první v pořadí, následované aplikací PPV23 jako vakcínou druhou v pořadí, s odstupem 2 měsíců.

Závěr

Schválení nové indikace konjugované vakcíny proti pneumokokům rozšiřuje možnosti prevence pneumokokových onemocnění v dospělosti. Plné využití očkování konjugovanou vakcínou proti pneumokokům v dospělosti pro celou populaci lze očekávat po vzniku národních doporučení, ke kterým je nezbytné získat potřebná účinnostní data z výsledků dalších klinických studií.

Význam očkování proti pneumokokům v dospělosti

- prevence invazivních pneumokokových onemocnění a komunitních pneumonií
- snížení rizika komplikací a úmrtí na IPO pro osoby od 50 let věku
- prevence pro osoby s komorbiditami a rizikové skupiny dospělých
- redukce zdrojů nákazy pro neočkované děti

Aplikace vakcíny

- jedna samostatná dávka, intramuskulární aplikace do deltového svalu horní části paže
- dvě vakcíny na trhu, 23valentní polysacharidová (Pneumo 23, výrobce Sanofi Pasteur) a 13valentní konjugovaná vakcína (Prevenar 13, výrobce Wyeth/Pfizer)
- potřeba revakcinace nebyla dosud stanovena
- možná simultánní aplikace s vakcínou proti chřipce

Indikace pneumokokových vakcín v dospělosti

- Pneumo 23: prevence pneumokokových pneumonií a invazivních pneumokokových onemocnění u dospělých bez omezení věku
- Prevenar 13: prevence invazivních pneumokokových onemocnění u dospělých ve věku 50 let a starších

Výhody konjugované vakcíny

- vysoká imunitní odpověď na očkování u dospělých
- tvorba postvakcinačních paměťových buněk – imunologická paměť s vysokou protilátkovou odpovědí na přeočkování
- dlouhodobá protekce
- vliv na pokles nazofaryngeálního nosičství
- možnost přeočkování osob v minulosti očkovaných polysacharidovou vakcínou

Nevýhody konjugované vakcíny

- vysoká cena
- nižší sérotypové pokrytí v porovnání s polysacharidovou vakcínou

- chybějící národní doporučení k použití v dospělé populaci
- zatím v Evropě chybějící indikace k prevenci komunitních pneumonií
- limitace věku (od 50 let) pro dospělé

Literatura

1. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2008; 83(42): 373–384.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 59(34): 1102–1106.
3. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. J Infect Dis. 2005; 192(3): 377–386.
4. Center for Disease Control and Prevention. 2010. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2009. Available from: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveillance-reports/spneu09.pdf>.
5. Motlová J, Beneš Č, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2009. Zprávy EM (SZÚ Praha). 2010; 19(3): 68–77.
6. Skocznińska A, Sadowy E, Bojarska K, Strzelecki J, Kuch A, Gołębiewska A, et al. The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. Vaccine. 2011; 29(11): 2199–2205.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, "Pink Book". 10th edition 2007; 12: 257–270.
8. Motlová J, Kozáková J, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2010. Zprávy EM (SZÚ Praha). 2011; 20(2): 64–69.
9. Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v ČR – výsledky surveillance 2011. Přednáška na sympóziu Prevence pneumokokových onemocnění dostupnými konjugovanými vakcínami, Praha, 2012.
10. EMA. CHMP Variation Assessment Report. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf. (Access 23.2.2012).
11. Marešová V. Riziko pneumokokové pneumonie u dospělých a jeho možná prevence. In: Sborník abstrakt. VII Hradecké vakcinologické dny. Praha: ČVS ČLS JEP; 2011: 31.

Článek přijat redakcí: 4. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2012

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie,
Fakulta vojenského zdravotnictví UO,
Hradec Králové
Třebešská 1 575, 500 01 Hradec Králové
chlíbek@pmfhk.cz

