

Vakcinácia a prevencia pneumokokovej komunitnej pneumónie

Štefan Laššán¹, Monika Laššánová²

¹Klinika pneumológie a ftizeológie LF SZU a UN Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK Bratislava

Pľúcne infekcie, predovšetkým invazívne pneumokokové ochorenia (IPO) sú považované za jednu z hlavných príčin mortality (> 80 %) u pacientov s chronickými pľúcnymi ochoreniami, hlavne u pacientov nad > 70–75 rokov. Najčastejšou formou IPO je komunitná pneumónia (CAP). Ako ukazujú klinické výsledky, najlepšiu metódu prevencie a redukcie mortality IPO a CAP predstavuje pneumokoková vakcinácia. V súčasnosti môžu byť rizikovní pacienti v Slovenskej republike vakcinovaní 10-valentnou konjugovanou vakcínou, 13-valentnou konjugovanou vakcínou alebo 23-valentnou polysacharidovou vakcínou. V Českej republike je dostupná aj 7-valentná konjugovaná vakcína. Obe vakcíny pokrývajú väčšinu pneumokokových sérotypov zodpovedných za patogenézu CAP. Hlavnou výhodou 13-valentnej vakcíny je vyšší očakávaný protektívny efekt v dôsledku jej mimoriadnej imunogenicity u starších pacientov asociovaný s priaznivým bezpečnostným profilom.

Kľúčové slová: invazívne pneumokokové ochorenia, komunitná pneumónia, pneumokok, 13-valentná konjugovaná vakcína, 23-valentná polysacharidová vakcína.

Vaccination and prevention of pneumococcal community acquired pneumonia

Pulmonary infections, especially invasive pneumococcal diseases (IPD) are considered as a significant cause of mortality (> 80 %) in patients with chronic respiratory diseases, mostly in elderly patients over > 70–75 years. The most frequent form of IPD is community acquired pneumonia (CAP). Clinical experience shows that the best method in terms of preventing and reducing the mortality risk of IPD and CAP is pneumococcal vaccination. At the present time, adult patients at risk can be vaccinated either with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) or pneumococcal polysaccharide vaccine 23-valent (PPSV23). Both vaccines cover the majority of the *Pneumococcus* serotypes involved in CAP pathogenesis. The main advantage of PCV13 is higher awaited protective effect due to its superb immunogenicity, especially in elderly patients, which is associated with an overall favourable safety profile.

Key words: invasive pneumococcal disease, community acquired pneumonia, pneumococcus, pneumococ13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(4): 147–151

Úvod

Komunitné infekcie dolných dýchacích ciest (DDC) patria medzi bežné akútne ochorenia a sú najčastejšou príčinou práceneschopnosti u dospelých populácie. Incidencia infekcií DDC narastá predovšetkým vo vekovej skupine > 70–75 rokov, pričom muži sú zaťažení väčším rizikom než ženy (1).

Spektrum závažnosti interakcií makro- s mikroorganizmami siaha od nezávažnej slizničnej kolonizácie cez manifestnú infekciu dýchacích ciest (tracheitída, bronchitída, akútna exacerbácia chronickej bronchitídy) až po súčasné postihnutie pľúcneho parenchýmu, ktoré sa klinicky prejaví ako bronchopneumónia či pneumónia (2). Pneumónia patrí medzi najčastejšie príčiny úmrtnosti svetovej populácie – je 3. najčastejšou príčinou úmrtia vôbec a mortalita je dokonca aj vo vyspelých krajinách vysoká: dosahuje 19,7 na 100 000 obyvateľov. Až 14 % seniorov zomiera v priebehu hospitalizácie kvôli komunitnej pneumónii (CAP) a viac než 50 % pri komplikovanom priebehu s rozvojom septického šoku (3). Incidencia hospitalizácií

dospelých kvôli CAP je tiež vysoká – v Európe sa pohybuje okolo 2,75 až 2,96 na 1 000 jedincov (4). Preto je veľmi dôležité venovať zvýšenú pozornosť nielen účinnej antiinfekčnej liečbe, ale predovšetkým prevencii.

Komunitná pneumónia

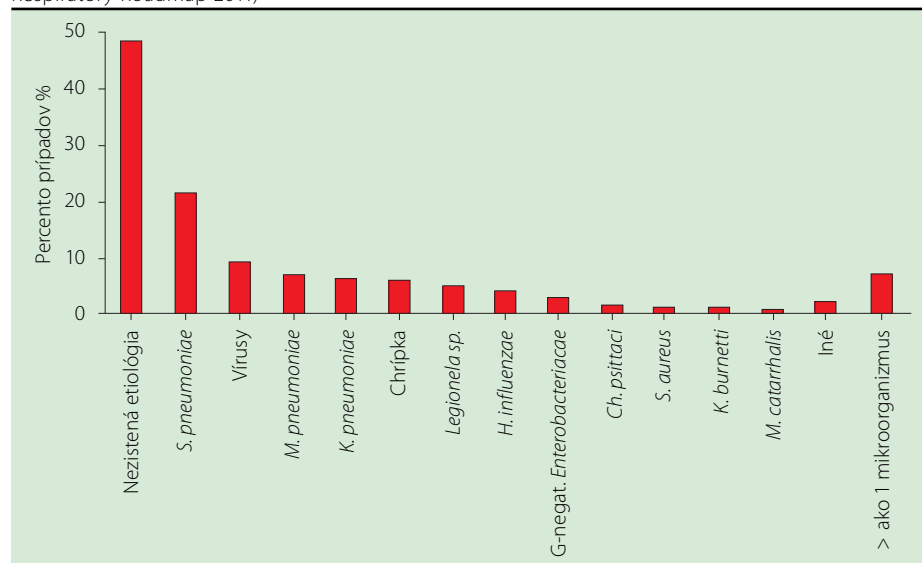
Ako pneumóniu získanú v komunite označujeme takú pneumóniu, ktorá sa rozvinula u ambulantného pacienta v prostredí mimo nemocnice respektíve bez súvislosti s pobytom (≥ 2 dni) alebo poskytovaním starostlivosti v akomkoľvek zdravotníckom zariadení, zariadení sociálnych služieb alebo v domove dôchodcov v priebehu ostatných 90 dní. Súčasne pacient nebol v kontakte s osobou infikovanou baktériami rezistentnými na antiinfektíva, sám neužíval antibiotiká, chemoterapeutiká alebo nepodstúpil infúziu liečbu, hemodialyzačnú liečbu či liečbu ranovej infekcie v ostatných 30 dňoch. Za CAP považujeme aj takú pneumóniu, ktorá sa klinicky prejavila u hospitalizovaného pacienta do 48 hodín od prijatia do nemocnice (5).

Najčastejšími pôvodcami tzv. typických CAP sú *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*, ktoré nachádzame až v 85 % prípadov (1). Pri klinickom obraze tzv. atypickej pneumónie sa uplatňujú predovšetkým *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* a *Legionella pneumophila* (6). Prehľad najčastejších patogénov vyvolávajúcich CAP podľa údajov Európskej respiračnej spoločnosti (ERS) uvádzame v schéme 1.

Medzi najdôležitejšie rizikové faktory pre prepuknutie CAP zaraďujeme narastajúci vek a vážne komorbidity, akými sú predovšetkým chronická obštrukčná choroba pľúc, srdcové zlyhanie či diabetes (7, 8).

Napriek významnému pokroku v klinickej, diagnostickej aj terapeuticko-terapeutickej oblasti sa mortalita pri CAP za ostatných 60 rokov významnejšie nemení a zostáva dlhodobo vysoká. Medzi hlavné faktory, vedúce k tomuto nepriaznivému vývoju, môžeme zaradiť starnutie populácie, komorbidity, narastajúcu rezistenciu na antibiotiká a oslabenie imunitného systému v kontexte procesov imunosenescentie (9, 10). Napríklad, podľa úda-

Schéma 1. Percentuálne vyjadrenie zistených patogénov komunitnej pneumónie v Európe (European Respiratory Roadmap 2011)



voj nemeckého epidemiologicko-štatistického systému CAPNETZ bolo v rokoch 2008–2010 diagnostikovaných v Nemecku 660 594 prípadov CAP, pričom celková mortalita predstavovala až 14%. Nedávna dánska analýza 11 332 pacientov s CAP liečených formou hospitalizácie alebo ambulantného ošetrovania poukázala tiež na vysokú mortalitu – v rámci hospitalizácie predstavovala 11,6% a do 30 dní po prepustení dokonca súhrnne 16,2%. Najviac ohrozenou skupinou boli seniori vo veku nad 65 rokov (3). Nezanedbateľnou býva aj pomerne vysoká miera potreby rehospitalizácie kvôli nadväzujúcim komplikáciám alebo relapsu ochorenia – 12,3% prípadov (11). Ako prediktívne faktory pre mortalitu po prekonanej CAP sa v stredne dlhom horizonte (3 roky) uvádzajú narastajúci vek, cerebro- a kardiovaskulárne komorbidity, zhoršenie mentálneho stavu, nízky hematokrit (< 35%) a zvýšená hladina glukózy (8).

Z vyššie uvedených dôvodov vyplýva, ako je veľmi dôležité jednak aktívne CAP predchádzať a súčasne klásť dôraz na včasnú diagnostiku a správny aktívny liečebný manažment. Komplikácie súvisiace s CAP závisia od etiológického agens a celkového zdravotného stavu pacienta. Najzávažnejšími následkami

sú respiračné zlyhanie, sepsa a úmrtie, ktoré najviac ohrozuje seniorov a jedincov s vážnymi komorbiditami (napríklad chronická obštrukčná choroba pľúc, imunodeficitné stavy, užívanie imunosupresívnej liečby, onkologické ochorenia, alkoholizmus, psychiatrické a neurologické ochorenia a pod.). Z ďalších komplikácií treba spomenúť empyém hrudníka (sprevádzajúci infekciu pneumokokmi, *Klebsiellou pneumoniae* alebo streptokokmi skupiny A), pľúcny absces (pri infekcii *Staphylococcus aureus* alebo *Klebsiella pneumoniae* či anaeróbmi) (12).

Komunitná pneumónia a *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae, gram-pozitívny okapsulovaný diplokok, je jedným z najčastejších pôvodcov závažných infekčných ochorení u dospelých, predovšetkým u seniorov. Pneumokokové infekcie si vyžadujú každoročne celosvetovo približne 16 miliónov (10) a na Slovensku približne 400 úmrtí (13). Hlavnými klinickými formami pneumokokových ochorení sú invazívne pneumokokové ochorenia (IPO) ako meningitída, pneumónia s bakteriémiou a tzv. neinvazívne alebo mukózne pneumokokové ochorenia, kam zaraďujeme otitis media, sínus

sitídu a pneumóniu. Relatívna incidencia IPO sa odhaduje na 100 nebakteriemických pneumónií a 1 000 prípadov otitis media na jedno IPO. Spomedzi viac ako 90 známych sérotypov IPO zapríčiňuje 11 sérotypov IPO celosvetovo a približne 13 v Európe. Sérotyp pneumokoka definuje jeho polysacharidová kapsula, ktorá je síce faktorom virulencie mikroorganizmu, ale príslušné špecifické protilátky voči jej antigénom majú protektívny charakter (14, 15, 16).

Incidencia IPO narastá hlavne po 65. roku veku a to bez ohľadu na to, či má pacient sprievodné imunokompromitujúce ochorenia (10). Okrem veku sa na zvýšenom riziku vo vzťahu k pneumokokovej infekcii uplatňujú aj ďalšie faktory, ktoré sú uvedené v tabuľke 1. Osobitnú pozornosť si zasluhujú pacienti s psychiatrickými ochoreniami, akými sú schizofrénia alebo bipolárna afektívna porucha. Títo pacienti majú významne zvýšené riziko rozvoja IPO, najmä pneumónie, septicémie a meningitídy (17). Pneumokoková pneumónia je najčastejšou IPO v bežnej populácii (až 80% prípadov) (18). Podľa údajov Európskej respiračnej spoločnosti je pneumokok stále prevažujúcim patogénom izolovaným u pacientov s komunitnou pneumóniou, pričom spôsobuje pneumónie v celom spektre závažnosti (19). Frekvencia, s ktorou zachytávame pneumokoka v úlohe etiológického agens CAP, sa v európskych krajinách pohybuje od 17,7%, v Slovinsku po 68,3%, vo Fínsku (20). Na základe aktuálnej epidemiologickej analýzy, ktorá spracovala údaje z obdobia 2005–2009 v Slovenskej republike, je odhadovaný podiel pneumokokových CAP približne 19,3%. Celková incidencia pneumokokovej CAP predstavuje 155 na 100 000. Významné rozdiely nachádzame v jednotlivých vekových skupinách u dospelých hospitalizovaných pacientov, kde sa incidencia pohybuje od 74/100 000 v skupine 50–64 rokov až po 577/100 000 u starších ako 85 rokov. U ambulantne liečených pacientov (t.j. s ľahším priebehom pneumónie) sú oscilácie v incidencii podľa veku menej markantné (140/100 000 u 50–64-ročných respektíve 258/100 000 u 75–84-ročných) (13).

Tabuľka 1. Faktory spojené so zvýšeným rizikom pneumokokových ochorení u dospelých

Vek	Faktory hostiteľa		Vonkajšie faktory	Behaviorálne faktory
	Imunokompetentný	Imunokompromitovaný		
> 50 rokov	- kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne ochorenia - chronické respiračné ochorenia - chronické hepatálne ochorenia - diabetes - funkčná/anatomická asplénia - alkoholizmus - cerebrospinálny leak	- HIV - chronické ochorenie obličiek - malignita - transplantácia orgánu alebo kostnej drene - autoimunitné ochorenia - imunosupresíva, kortikoidy - primárna imunodeficiencia	Socioekonomické - zvyšujúce riziko vírusovej respiračnej infekcie - inštitucionalizácia (napr. domovy soc. starostlivosti...)	- vysoká konzumácia alkoholu - fajčanie

Napriek dostupnosti modernej antibiotickej liečby zostáva mortalita spojená s pneumokokovými pneumóniami vysoká, a to v podobnej miere ako pri celom spektre iných vyvolávateľov. U ambulantne liečených pneumokokových CAP mortalita síce dosahuje len 1–2 %, ale v prípade potreby hospitalizácie sa zvyšuje na 10–20 % a u pacientov s potrebou intenzívnej starostlivosti sa dokonca blíži k 50 % (20). Podobné údaje priniesla i retrospektívna slovenská analýza. U hospitalizovaných pacientov sa mortalita v dôsledku pneumokokovej CAP pohybovala od 10 % vo vekovej skupine 50–64 ročných až po 44 % u starších ako 85 rokov (13). Príčiny spôsobujúce tento nepriaznivý stav sú rôzne. Ako jednu z najväčších hrozieb dneška odborníci označujú predovšetkým narastajúcu rezistenciu pneumokokov na antiinfektíva (21). Aj keď existujú regionálne rozdiely v rezistencii, celosvetovo predstavujú globálny problém predovšetkým sérotypy 6A/B, 9V, 14, 19A/F a 23F (22). Vyšší vek spolu s komorbiditami však zvyšujú mortalitu a riziko rozvoja pneumokokovej pneumónie aj pri infekcii menej virulentnými v porovnaní s virulentnejšími a liekovo rezistentnejšími sérotypmi (23).

Jedným z najzávažnejších predisponujúcich faktorov pre vznik pneumónie je chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP). Na základe analýzy španielskych autorov majú pacienti s CAP vyžadujúcej intenzívnu starostlivosť v prípade súčasnej diagnózy CHOCHP až o 58 % vyššie riziko mortality a takmer 2,8-násobne vyššiu potrebu umelej pľúcnej ventilácie než pacienti bez CHOCHP (24). Podľa nedávno publikovaného 10-ročného sledovania kohorty pacientov s CHOCHP, prekonalu pneumóniu až 8 % z nich. Zvýšené riziko mali najmä pacienti starší ako 65 rokov, pacienti s ťažkou exacerbáciou CHOCHP vyžadujúcou hospitalizáciu (2,7-násobne), s ťažkým stupňom ochorenia vyžadujúcim oxygenoterapiu (1,4-násobne) (7). U pacientov s CHOCHP v priebehu pneumónie častejšie dochádza k respiračnému zlyhaniu a celkový priebeh ochorenia je ťažší (25). V prípade infekčnej exacerbácie CHOCHP nachádzame až u 20 % pacientov so sprievodnými znakmi pneumónie pozitívitu pneumokokového antigénu v moči v porovnaní s približne 15 % bez pneumónie (26).

Vzhľadom na zvýšenú mieru rizika pneumokokovej infekcie preto odporúča iniciatíva GOLD vo svojej ostatnej revízii z roku 2011 popri vakcinácii chrípkovou aj vakcináciu pneumokokovou vakcínou. Vakcinovaní by mali byť pacienti starší ako 65 rokov respektíve aj mladší, pokiaľ je u nich

prítomná ťažká obštrukčná ventilačná porucha s $FEV_1 < 40\%$ náležitej hodnoty (27).

Pneumokoková vakcinácia a jej možnosti

Sérotypy pneumokoka sa odlišujú predovšetkým štruktúrou kapsulárnych polysacharidov. Molekulárne rozdiely sú síce malé, ale ovplyvňujú ako virulenciu patogéna, tak aj klinický fenotyp u individuálneho pacienta a imunitnú odpoveď makroorganizmu. Popri konkrétnej chemickej štruktúre kapsulárneho polysacharidu zohráva kľúčovú úlohu hrúbka samotnej kapsuly. Ukazuje sa, že pneumokoky s hrubšou kapsulou častejšie nachádzame ako komenzálov na sliznici faryngu, než ako invazívnych vyvolávateľov infekcie. Hrubšia kapsula totiž umožňuje lepšie uniknúť imunitným mechanizmom hostiteľa, predovšetkým fagocytóze a súčasne limituje schopnosť prekonať epiteliálnu bariéru. Ak však predsa dôjde k infekcii takýmto pôvodne „kolonizujúcim“ sérotypom, zvyčajne prebieha ťažšie a je spojená s vyšším rizikom komplikácií alebo úmrtia (28).

Najčastejšie zachytávanými sérotypmi pneumokoka spôsobujúcimi CAP v „reálnej“ klinickej praxi sú 1, 3, 8, 14 a 19A (22). V čerstvo publikovanej prospektívnej kohortovej analýze viac ako 1200 prípadov invazívnej pneumokokovej komunitnej pneumónie (pozitívna hemokultúra) hľadali autori rizikové faktory vo vzťahu k respiračnému zlyhaniu (saturácia kyslíka $< 90\%$ pri dýchaní atmosférického vzduchu alebo pomer artériovej tenzie kyslíka/inspiračnej frakcie kyslíka < 250) a ďalším komplikáciám. K respiračnému zlyhaniu došlo takmer u polovice pacientov, ktorí boli v porovnaní s ostatnými pacientmi starší, mali častejšie chronické kardiovaskulárne alebo pľúcne ochorenia – a čo je z pohľadu etiologického agens zaujímavé, infekciu u nich vyvolávali predovšetkým sérotypy 3, 19A a 19F. Naopak, dôkaz sérotypu 1 predznamenával ľahšie ochorenie a nižšie riziko respiračného zlyhania (29). Vzťah medzi konkrétnym sérotypom infikujúceho pneumokoka a klinickým fenotypom CAP sa ukázal ako kľúčový aj v starších publikovaných prácach – podľa nedávnej meta-analýzy hrozí najvyššia úmrtnosť pri sérotypoch 3, 6A, 6B, 9N, 19A, 19F a 23F. Na druhej strane, infekcia sérotypmi 1, 4, 5, 7F a 8 predstavuje väčšinou nižšie mortalitné riziko (30).

Vzhľadom na sérotypovú špecifickosť imunitnej odpovede, bola logickým krokom snaha pripraviť vakcíny korešpondujúce s najčastejšími sérotypmi vo vzťahu k pneumokokovým ochoreniam u človeka. Preto sú antigény najri-

zikovejších sérotypov pneumokoka obsiahnuté v dostupných pneumokokových vakcínach (polysacharidovej i v 13-valentnej konjugovanej polysacharidovej), predstavuje vakcinácia veľmi efektívny spôsob prevencie pred týmto patogénom. Neprekvapuje preto, že najvýznamnejší pokrok v boji za znižovanie mortality CAP sa podarilo dosiahnuť predovšetkým vďaka zavedeniu plošného očkovania pneumokokovou vakcínou (31).

V súčasnosti máme k dispozícii pre vakcináciu dospelých populácie popri 23-valentnej polysacharidovej aj tzv. konjugovanú polysacharidovú vakcínu. Technika prípravy vakcíny významne ovplyvňuje typ imunitnej odpovede. Pri polysacharidových vakcínach dochádza len k aktivácii B-lymfocytov s produkciou špecifických protilátok, avšak bez indukcie imunitnej pamäte. Takáto vakcína má pomerne krátkodobý protektívny účinok, vyžaduje preočkovanie v intervale približne 3 až 5 rokov. Problematická je aj oslabená protilátková odpoveď pri revakcinácii, ktorá sa kvôli nižšej imunogénnosti vakcíny prejavuje predovšetkým u seniorov (32). Protektívnemu efektu 23-valentnej polysacharidovej vakcíny sa venovala rozsiahla cochranovská meta-analýza 25 klinických štúdií s viac ako 130 tisíc pacientmi. Vakcína preukázala účinnosť v redukcii výskytu pneumónií len v tzv. rozvojových krajinách (OR 0,54). Populácia rozvinutých krajín, ako aj dospelí s chronickými komorbiditami z vakcinácie vo vzťahu k riziku pneumónie významne neprofitovali (OR 0,71 respektíve 0,93) (33). Limitovaná účinnosť 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej vakcíny podnietila snahu o prípravu účinnejšej vakcíny s vyššou účinnosťou. Výsledkom sú tzv. konjugované polysacharidové vakcíny. Pri konjugovaných vakcínach sa naviaže polysacharidový antigén na tzv. nosičový proteín, čím sa zvyšuje imunogenita, indukuje sa imunitná pamäť a takáto vakcína zabezpečuje dlhodobú, doživotnú ochranu očkovaného jedinca (34).

V porovnaní so 7-valentnou konjugovanou pneumokokovou vakcínou (so sérotypmi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F) obsahuje 13-valentná konjugovaná vakcína 6 dodatočných sérotypov. Všetky polysacharidy sú kovalentne konjugované na CRM₁₉₇ proteín, ktorý slúži ako imunologický nosič (35). 13-valentná konjugovaná vakcína je obohatená o sérotypy 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A: Sérotyp 1 sa spája s komplikovaným priebehom pneumónií, predovšetkým so vznikom parapneumonického empyému u dospelých i významným zastúpením IPO u detí vo veku do 5 rokov. Sérotyp 5 nadobúda v ostatných

rokokoch čoraz väčšie zastúpenie medzi pôvodcami IPO v Európe i v rozvojových krajinách. Sérotyp 3 je podobne ako sérotyp 1 pomerne častým pôvodcom ťažkých pneumónií. Sérotyp 6A predstavuje jedného z najčastejšie izolovaných pôvodcov IPO v Európe (zodpovedá za takmer 5 % prípadov). Podobné platí aj pre sérotyp 7F, avšak vyvoláva infekcie s vyššou mierou mortality ako ostatné sérotypy. Sérotyp 19A je považovaný za významnú hrozbu kvôli genetickej diverzite a vysokej miere liekovej rezistencie predovšetkým v USA a v Európe (36). Vďaka rozšíreniu spektra pokrýva 13-valentná konjugovaná pneumokoková vakcína v závislosti od krajiny 73 až 100 % pôvodcov IPO u detí vo veku do 5 rokov a 50–76 % IPO u dospelých nad 50 rokov (37). Predovšetkým doplnenie spektra 13-valentnej konjugovanej vakcíny o sérotypy 3, 19A a 6A sa ukazuje ako kľúčové, pretože sa jedná o najčastejšie izolované sérotypy pri závažných pneumokokových infekciách neobsiahnuté v 7-valentnej konjugovanej vakcíne. Tieto sérotypy sa vyznačujú vysokou mierou liekovej rezistencie – predovšetkým na makrolidové antibiotiká. Napríklad, až 86 % izolátov sérotypu 19A je v niektorých regiónoch rezistentných na erytromycín a hrozivých takmer 80 % izolátov vykazuje rezistenciu na viaceré antiinfektíva (38).

Z hľadiska porovnania sérotypového zloženia polysacharidovej 23-valentnej polysacharidovej a konjugovanej 13-valentnej vakcíny, obidve obsahujú 5 zo 6 najvirulentnejších sérotypov, ktoré spôsobujú úmrtia u pacientov s bakteriémiou alebo meningitídou (3, 6A, 6B, 9N a 19F) (39). V inej práci Harboe a kol. (40) uvádzajú, že konjugovaná 13-valentná vakcína „pokrýva“ všetkých 11 najčastejších sérotypov spôsobujúcich IPO, pokiaľ polysacharidová 23-valentná vakcína len 10 z nich.

Z pohľadu pneumológa, obsahuje konjugovaná 13-valentná pneumokoková vakcína relevantné polysacharidy invazívnych aj liekovo rezistentných sérotypov izolovaných pri vážnych infekciách dolných dýchacích ciest. CAP spôsobujú väčšinou sérotypy obsiahnuté v konjugovanej 13-valentnej vakcíne (1, 3, 14, 19A) s výnimkou sérotypu 8, ktorý však zatiaľ nepatrí medzi problematické z hľadiska liekovej rezistencie (22). Účinnosť a bezpečnosť konjugovanej 13-valentnej pneumokokovej vakcíny bola overená v programe klinického skúšania u viac ako 6 000 dospelých a k dispozícii sú skúsenosti s podaním viac ako 500 tisíc dávok vakcíny u detí. Vo vekovej skupine „naïve“ jedincov nad 60 rokov preukázala 13-valentná konjugovaná vakcína superiornu protilátkovú odpoveď (sérotypovo

špecifické polysacharidové IgG viažuce proti látky súvisiace s ochranou) u 9 z 12 spoločných sérotypov s 23-valentnou polysacharidovou vakcínou. U všetkých očakovaných jedincov vo veku nad 50 rokov, ktorí dostali jednu dávku 13-valentnej konjugovanej vakcíny, boli titry protilátok pre sérotyp 6A významne vyššie ako u dospelých nad 60 rokov očakovaných 23-valentnou polysacharidovou vakcínou. Podobne, preočkovanie 13-valentnou konjugovanou vakcínou viedlo k silnejšej imunitnej odpovedi u seniorov nad 70 rokov, ktorí už boli v minulosti zaočkovaní polysacharidovou vakcínou. Dôležitým faktom je, že pri vakcinácii 13-valentnou konjugovanou pneumokokovou vakcínou neboli zdokumentované príčinné závažné nežiaduce účinky v žiadnej vekovej kategórii. Priaznivý bezpečnostný profil 13-valentnej konjugovanej vakcíny potvrdila i nedávna meta-analýza 13 randomizovaných klinických štúdií s viac ako 4 700 zaočkovanými pacientmi. Celkový výskyt a charakter nežiaducich účinkov bol porovnateľný so 7-valentnou konjugovanou pneumokokovou vakcínou, pri ktorej máme k dispozícii viac ako 10-ročné klinické skúsenosti (41). Vo vekovej skupine dospelých nad 18 rokov zabezpečuje jednorazová vakcinácia doživotnú ochranu pred pneumokokovou infekciou bez potreby revakcinácie (42). Preto, ak sa zvažuje podanie 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej vakcíny, bez ohľadu na stav predchádzajúceho očkovania proti pneumokokom sa má ako prvá podať 13-valentná konjugovaná vakcína (43).

Zavedenie pneumokokových konjugovaných vakcín komplexne zmenilo ekológiu vzťahu medzi makro- a mikroorganizmom. Od zavedenia 7-valentnej konjugovanej pneumokokovej vakcíny do očkovacieho kalendára v roku 2000 v USA pozorovať kontinuálny pokles výskytu 7 vakcinačných sérotypov v izolátoch z invazívnych aj neinvazívnych pneumokokových ochorení (44). Počiatočné obavy, že vakcinačné sérotypy budú postupne nahradené tzv. „nevakcinačnými“ sa potvrdili len v otázke kolonizácie, ale nepremietli sa do vyššieho výskytu pneumokokových ochorení. Naopak, pozorovať dramatickú redukciu v počte hospitalizácií i úmrtí kvôli pneumokokovej CAP nielen u vakcinovaných detí, ale aj u nevakcinovaných dospelých vo všetkých vekových kategóriách (45). Hromadia sa aj ďalšie dôkazy o tzv. kolektívnej ochrane („herd protection“), ktorú poskytuje plošná vakcinácia konjugovanými pneumokokovými vakcínami (35). Rodrigo podrobila epidemiologickej analýze 1 130 dospelých, ktorí boli prijatí do nemocnice kvôli CAP. 36,3 % pacientov udávalo kontakt

s deťmi pred prepuknutím ochorenia. Kontakt s deťmi sa ukázal ako rizikový faktor pre pneumokokovú etiológiu (zvýšenie rizika o 63 %). Ak bol detský kontakt vakcinovaný, u dospelých boli izolované v prípade CAP tzv. nevakcinačné sérotypy (t.j. neobsiahnuté vo vakcíne). Naopak, ak dieťa vakcinované nebolo, dospelý ochorel v dôsledku infekcie potenciálne nebezpečnejšieho tzv. vakcinačného sérotypu (46).

Záver

Infekcie dolných dýchacích ciest, predovšetkým pneumónie sú 3. najčastejšou príčinou úmrtnosti svetovej populácie. Najčastejším patogénom vyvolávajúcim komunitnú pneumóniu je pneumokok. CAP je najčastejšou formou IPO (> 80 %) a ohrozuje rizikové skupiny (seniori, imunokompromitovaní, s chronickými ochoreniami – predovšetkým s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc...). Narastajúcim celosvetovým problémom je lieková rezistencia pneumokokov. Preto je potrebné okrem racionálnej antiinfekčnej liečby realizovať u indikovaných pacientov prevenciu formou aktívnej imunizácie. Popri síce overenej, ale z hľadiska účinnosti limitovanej polysacharidovej 23-valentnej vakcíne máme v Slovenskej republike k dispozícii pre dospelých pacientov aj konjugovanú polysacharidovú 13-valentnú vakcínu. Zloženie sérotypov 13-valentnej vakcíny „pokrýva“ klinicky najrelevantnejšie sérotypy spôsobujúce CAP. Pneumokoková vakcinácia je súčasťou medzinárodných odporúčaní pre prevenciu komunitnej pneumónie i infekčných exacerbácií chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Ako ukazujú doterajšie klinické skúsenosti, konjugovaná 13-valentná pneumokoková vakcína predstavuje významný pokrok v aktívnej prevencii pneumokokových ochorení.

Literatúra

1. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Infect Dis 2011; 17(Suppl 6): E1–E59.
2. Örtqvist A. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 36): 40S–53S.
3. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives in community-acquired pneumonia in 388,406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. Thorax 2009; 64: 1062–1069.
4. Trotter CL, Stuart JM, George R, et al. Increasing hospital admissions for pneumonia. England. Emerg Infect Dis 2008; 14: 727–733.
5. Lim WS. Community-acquired pneumonia. In: Maskell N, Millar A. Oxford Desk Reference Respiratory medicine. Oxford University Press 2009.
6. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J 2004; 24: 171–181.

7. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis. *Respir Med* 2012; 106: 1124–1133.
8. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium term survival after hospitalization with Community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 910–914.
9. Pineda L, El Solh AA. Severe community-acquired pneumonia: approach to therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 593–606.
10. Chiu CCC, Yu VL. Severe pneumococcal pneumonia: new strategies for management. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12(5): 470–476.
11. Klausen HH, Petersen J, Lindhardt T, et al. Outcomes in elderly Danish citizens admitted with community-acquired pneumonia. regional differences in a public healthcare system. *Respir Med* 2012; 106: 1778–1787.
12. Kolek V, Kolář M, Kašák V, et al. Klinické doporučení: Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých. *Stud Pneumol Phthisiol* 2011; 71(4): 179–188.
13. Solovič I, Avdičová M, Szilágyiová M, et al. Zdravotná a ekonomická záťaž pneumokokových ochorení u staršej populácie na Slovensku. *Respiro* 2013 – v tlači.
14. Hyams C, Camberlein E, Cohen JM, et al. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect Immun* 2010; 78: 704–715.
15. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, et al. Discovery of a new capsular serotype (6A) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1225–1233.
16. Nelson AL, Roche AM, Gould JM et al. Capsule enhances pneumococcal colonization by limited mucus-mediated clearance. *Infect Immun*. 2007; 75: 83–90.
17. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness. *Thorax* 2013; 68: 171–176.
18. Jansen AGSC, Rodenburg GD, de Greeff SC, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine* 2009; 27(17): 2394–2401.
19. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66: 340–346.
20. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67(1): 71–79.
21. Hanulík V, Htoutou Sedláková M, Petrželová K, Kolář M. Možnosti fluorochinolonů v současné klinické praxi. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(4): 184–186.
22. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S et al. Serotype prevalence in adults hospitalized with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax* 2012; doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201092.
23. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes. *Eur Respir J* 2012; 40: 931–938.
24. Rello J, Rodriguez A, Torres A, et al. Implications of COPD patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27(6): 1210–1216.
25. Liapikou A, Polverino E, Ewig S, et al. Severity and outcomes of hospitalized community-acquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J* 2012; 39: 855–861.
26. Nishimura K, Nishimura T, Oga T. *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test and acute exacerbation of COPD. *COPD* 2012; 9: 344–351.
27. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011.
28. Woodhead M. Pneumococcal serotypes and respiratory failure: soil or seed? *Eur Respir J* 2014; 43: 331–333.
29. Burgos J, Luján M, Larrosa MN, et al. Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia: the importance of pneumococcal serotypes. *Eur Respir J* 2014; 43: 545–553.
30. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EAM, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 692–699.
31. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348(18): 1737–1746.
32. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 213–220.
33. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). *Cochrane Database of systematic reviews* 2013; Issue 1. Art.No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
34. Ada G. Advances in Immunology: Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001; 345: 1042–1053.
35. Dražan D. Pneumokokové vakcíny. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(1): 15–18.
36. Kolektiv autorov. Assessment report for Prevenar 13. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/001104; 2009.
37. Ho PL, Chiu SS, Ang I, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* before and after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, Hong-Kong, 1995–2009. *Vaccine* 2011; 29(17): 3270–3275.
38. Kim SH, Song JH, Chung DR, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an ANSORP Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(3): 1418–1426.
39. Fedson DS, Nicholas-Spony L, Klemets P, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(8): 1143–1167.
40. Harboe Z, Benfield T, Valentine-Branth P, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 329–337.
41. Thompson A, Gurtman A, Patterson S, et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine* 2013; 31(45): 5289–5295.
42. Prevenar 13 SPC. Dostupné na: <http://www.adcc.sk/web/humane-lieky/detail/prevenar-13-69792.html>.
43. Grabenstein J, Manoff S. Pneumococcal vaccines in adults: Assessing the evolving evidence. *Vaccine* 2011; 29: 6149–6154.
44. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378: 1962–1973.
45. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013; 369: 155–163.
46. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al. Pneumococcal serotypes in adult non-invasive and invasive pneumonia in relation to child contact and child vaccination status. *Thorax* 2014; 69: 168–173.

MUDr. Štefan Laššán, PhD.

Klinika pneumológie a ftizeológie LF SZU a UN Bratislava,
Plúcna jednotka intenzívnej starostlivosti
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
stefan.lassan@gmail.com