

# Weekly epidemiological record

[Epidemiologický týdeník]

23. března 2007, 82. ročník  
č. 12, 2007, 82, 93-104  
<http://www.who.int/wer>

## Obsah

93 Stanovisko Světové zdravotnické organizace k očkování dětí konjugovanou pneumokokovou vakcínou

SVĚTOVÁ ZDRAVOTNICKÁ ORGANIZACE  
Ženeva

---

## Stanovisko Světové zdravotnické organizace k očkování dětí konjugovanou pneumokokovou vakcínou

V souladu se svým mandátem vést členské státy v otázkách zdravotnické politiky vydává WHO pravidelně aktualizované poziční dokumenty k vakcínám a kombinacím vakcín proti chorobám, které mají dopad na veřejné zdraví v mezinárodním měřítku. Tyto dokumenty, které se zabývají hlavně využitím vakcín v programech plošné imunizace, shrnují základní informace o příslušných chorobách a vakcínách a v závěru vyjadřují aktuální stanovisko WHO k jejich využití v celosvětovém měřítku. Tyto dokumenty jsou posuzovány řadou odborníků z WHO i nezávislých expertů a od dubna 2006 je posuzuje a schvaluje poradní skupina WHO pro strategie očkování (*Strategic Advisory Group of Experts*, SAGE). Stanoviska jsou určena zejména pro potřeby pracovníků vnitrostátních orgánů veřejného zdraví a manažerů imunizačních programů. Mohou však být zajímavá také pro mezinárodní sponzorské organizace, výrobce očkovacích látek, lékařskou komunitu, vědecká média a veřejnost.

Tento poziční dokument k očkování proti pneumokokovým infekcím aktualizuje a nahrazuje příslušný starší dokument o použití konjugované pneumokokové vakcíny u malých dětí zveřejněný ve *Weekly Epidemiological Record*<sup>1</sup>. Tato aktualizovaná doporučení byla schválena skupinou SAGE v listopadu 2006.<sup>2</sup> Aktualizované politiky WHO týkající se používání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny budou zveřejněny později po přezkoumání údajů skupinou SAGE.

## Stručný přehled a závěry

Onemocnění, která způsobuje *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* nebo pneumokok) jsou celosvětově závažným problémem veřejného zdraví. Pneumonie, meningitida a febrilní bakteriémie jsou závažnými projevy invazivních pneumokokových infekcí, zatímco záněty středního ucha, sinusitidy a bronchitidy představují sice častější, ale méně závažné projevy infekce. V roce 2005 WHO odhadla, že ročně umírá na pneumokoková onemocnění 1,6 milionu

---

<sup>1</sup> Viz č. 14, 2003, s. 110-119.

<sup>2</sup> Viz č. 1/2, 2007, s. 1-16.

lidí, včetně 0,7–1 milionu dětí<sup>3</sup> mladších 5 let, především v rozvojových zemích. Rozsah zatížení pneumokokovými onemocněními mezi starší populací v rozvojových zemích není stanoven. V rozvinutém světě nesou hlavní část zátěže onemocněními děti do 2 let věku a senioři. Infekce HIV a další stavy spojené s defekty imunity výrazně zvyšují pravděpodobnost pneumokokového onemocnění. Narůstající rezistence *S. pneumoniae* vůči běžným antibiotikům podtrhuje naléhavou nutnost kontroly pneumokokových onemocnění očkováním.

Protilátky proti kapsulárním polysacharidovým antigenům *S. pneumoniae* poskytují sérotypově specifickou ochranu proti pneumokokovým infekcím; pneumokokové vakcíny jsou koncipovány tak, aby pokrývaly sérotypy, které bývají nejčastěji spojeny se závažnými pneumokokovými onemocněními. V současné době jsou na mezinárodním trhu k dispozici dvě vakcíny: 7valentní konjugovaná polysacharidově-proteinová vakcína (PCV-7) a nekonjugovaná vakcína pokrývající 23 sérotypů. 23valentní vakcína je určena pro použití zejména u starších dětí a dospělých se zvýšeným ohrožením pneumokokovými onemocněními. Není licencována pro použití u dětí do dvou let věku, které představují hlavní cílovou skupinu, na jejíž očkování se zaměřují doporučení prezentovaná v tomto dokumentu. Proto se 23valentní vakcínou nebudeme v tomto pozičním dokumentu dále zabývat.

Vakcína PCV-7 obsahuje sérotypy, které pokrývají 65–80 % sérotypů spojených s invazivními pneumokokovými onemocněními u dětí v západních průmyslově vyspělých zemích. Toto pokrytí se nicméně u jiných populací liší a v mnoha zemích rozvojového světa může být nižší. V současné době probíhají poslední fáze vývoje dalších typů konjugovaných pneumokokových vakcín s širším pokrytím sérotypů, včetně 10valentní vakcíny a 13valentní vakcíny.

PCV-7 je dobře snášena a má dobrý bezpečnostní profil. Vyvolává T-dependentní imunitní odpověď, která se vyznačuje vytvořením paměťové buňky a signifikantní protilátkovou odpovědí u všech pneumokokových polysacharidů obsažených ve vakcíně. Stimuluje též slizniční imunitu, což vede k redukci nosičství pneumokoků v nosohltanu. Kolektivní imunitní efekt pozorovaný u této vakcíny je pravděpodobně výsledkem sníženého přenosu pneumokoků zařazených ve vakcíně mezi lidmi díky omezení nosičství. PCV-7 je vysoce imunogenní u všech věkových skupin, ale v současné době je licencována pouze pro použití u dětí do 5 let věku, včetně kojenců mladších 12 měsíců.

U malých dětí může ochrana proti invazivním pneumokokovým onemocněním způsobovaným sérotypy krytými vakcínou přesahovat 90 %; odpovídající ochrana proti akutní otitis media je nicméně podstatně nižší. Bylo prokázáno, že po základním očkování v kojeneckém věku vydrží ochrana proti invazivním onemocněním 2–3 roky, ale předpokládá se, že vydrží podstatně déle. Do ledna 2007 byla PCV-7 registrována ve více než 70 zemích a zařazena do více než tuctu vnitrostátních očkovacích plánů. Ve většině zemí (nikoli však ve všech) se podávají 3 dávky vakcíny v průběhu prvního roku života. Očekává se, že režim 3 dávek podaných podle platného očkovacího schématu v Rozšířeném programu imunizace (*Expanded Programme on Immunization*) poskytne vysokou úroveň ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním. V některých zemích se podávají 2 dávky PCV-7 v kojeneckém věku a třetí dávka na počátku druhého roku života.

**Vzhledem k vysoké zátěži pneumokokovými onemocněními u malých dětí a k bezpečnosti a účinnosti PCV-7 v této věkové skupině WHO soudí, že by tato vakcína měla být urychleně**

<sup>3</sup> Očekává se, že tyto údaje budou do konce roku 2007 aktualizovány.

zařazena do národních očkovacích programů, zejména v zemích, kde úmrtnost dětí do 5 let věku přesahuje 50 na 1000 živě narozených dětí nebo kde ročně umírá více než 50 000 dětí.

Zatížení pneumokokovými onemocněními je podstatně vyšší u osob infikovaných HIV. Vzhledem k tomu, že byla prokázána bezpečnost a účinnost použití konjugovaných pneumokokových vakcín u dětí infikovaných HIV, WHO doporučuje, aby země s vysokou prevalencí HIV upřednostnily zavedení PCV-7. Cílovou skupinou pro vakcinaci by měly být dále populace s vysokou prevalencí dalších primárních stavů, které zvyšují riziko pneumokokového onemocnění, jako např. srpkovitá anémie.

Studie v několika zemích rozvojového světa prokázaly účinnost 3dávkového očkovacího schématu pro kojence bez další booster dávky. Toto očkovací schéma je slučitelné s očkovacími kalendáři národních očkovacích programů v řadě rozvojových zemí. Přínosnost podání další dávky ve druhém roce života v těchto prostředích ještě bude podrobena zkoumání. Podobně i úvahy o jiných schématech vakcinace PCV-7 – včetně zpožděného podání třetí dávky tak, aby mohla být aplikována společně s očkováním proti spalničkám na počátku druhého roku života – by se měly řídit výsledky dalších výzkumů.

Při zavádění vakcíny do standardních programů očkování dětí lze podat jedinou vyrovnávací dávku PCV-7 dříve neočkovaným dětem ve věku 12–24 měsíců a dětem ve věku 2–5 let, které jsou vystaveny zvýšenému riziku.

WHO vyzývá země k provádění vhodného dozoru nad pneumokokovými onemocněními, stanovení výchozí nemocnosti a monitorování účinků vakcinace. To je zvláště důležité v těch rozvojových zemích, kde bude vakcína zavedena mezi prvními, a v zemích s vysokou prevalencí infekce HIV nebo jiných stavů, o nichž je známo, že zvyšují riziko pneumokokového onemocnění.

Pečlivé sledování je zapotřebí z toho důvodu, že by konjugované vakcíny mohly vést k významnému posunu převládajících pneumokokových sérotypů, které způsobují závažná onemocnění. Doposud však náhrada převládajících pneumokokových sérotypů v důsledku vakcinace nezpůsobila žádný závažný problém, pokud jde o invazivní onemocnění.

Jakmile budou k dispozici pneumokokové vakcíny nabízející širší sérotypové pokrytí, měly by země používající PCV-7 posoudit, zda by nebylo vhodné přejít na tyto vakcíny. Toto rozhodnutí by mělo být založeno na distribuci sérotypů způsobujících invazivní pneumokoková onemocnění v dotyčné populaci a pravděpodobném přírůstkovém přínosu rozšíření spektra sérotypů zařazených ve vakcíně. Zavedení konjugovaných pneumokokových vakcín s širším pokrytím bude snazší, bude-li již PCV-7 používána.

## **Souvislosti**

### **Dopad na veřejné zdraví**

Pneumokokové infekce patří celosvětově k nejvýznamnějším původcům morbidity a mortality. V roce 2005 WHO odhadla, že ročně umírá na onemocnění tohoto původu 1,6 milionu lidí, včetně 0,7 – 1 milionu dětí<sup>3</sup> mladších 5 let. K většině těchto úmrtí dochází v nejchudších zemích a jde hlavně o děti mladší 2 let. V Evropě a Spojených státech je *S. pneumoniae* nejběžnější příčinou přenosné bakteriální pneumonie u dospělých. Roční incidence invazivních

pneumokokových onemocnění se v těchto regionech pohybuje od 10 do 100 případů na 100 000 obyvatel.

Pneumonie s empyémem a/nebo bakteriémie, febrilní bakteriémie a meningitida představují nejběžnější projevy invazivních pneumokokových infekcí. Pneumokoky jsou častou příčinou nebakteremické pneumonie. V rozvojových zemích je nebakteremická pneumonie zodpovědná za většinu úmrtí dětí na pneumokokové infekce. Infekce středního ucha, sinusitidy a bronchitidy představují neinvazivní a méně závažné, avšak o to běžnější projevy pneumokokové infekce.

Celkové zatížení pneumokokovými onemocněními je obtížné přímo změřit, nicméně existují metody, které jej umožňují stanovit s rozumnou přesností. Údaje ukazují, že v rozvojových zemích je incidence pneumokokových onemocnění u dětí mladších 5 let několikrát vyšší než v zemích průmyslově vyspělých. Špatný přístup ke zdravotnickým zařízením s vhodným laboratorním vybavením v kombinaci se snadným přístupem k antibiotikům mohou vést k podcenění odhadů incidence invazivních pneumokokových onemocnění v mnoha rozvojových zemích. Určení zatížení pneumokokovou pneumonií ztěžují problémy spojené se stanovením bakteriálního původu u pacientů s pneumonií.

V průmyslově vyspělých zemích umírají na pneumokoková onemocnění převážně starší lidé, u nichž je bakteremická pneumonie spojená s mírami úmrtnosti (*case-fatality rate*, CFR) 10–20 % a pneumokoková bakteriémie s CFR až 60 %. Mezi skupinami s predispozicemi, například defekty imunity, dysfunkcí sleziny nebo různými chronickými selháními orgánů, mohou CFR přesahovat 50 %. Chybí informace o zatížení pneumokokovými onemocněními u dospělých a seniorů v rozvojových zemích. Je však pravděpodobné, že zemích s vysokou prevalencí infekce HIV bude incidence pneumokokových infekcí ve všech věkových skupinách výrazně vyšší.

Ačkoli pneumokokové infekce zodpovídají za významný podíl odhadovaných 2 milionů úmrtí dětí na pneumonii, očkování pneumokokovou vakcínou by mělo být považováno pouze za doplněk dalších opatření ke kontrole pneumonie, např. vhodné řízené péče a zmírňování expozice známým rizikovým faktorům, jako jsou znečištění ovzduší v budovách, tabákový kouř, předčasné odstavení a špatná výživa.

## Patogen

*S. pneumoniae* je gram-pozitivní enkapsulovaný diplokok. Polysacharidové pouzdro je hlavním faktorem virulence pro invazivní pneumokoková onemocnění. Podle rozdílů ve složení tohoto pouzdra rozeznáváme asi 90 různých pneumokokových sérotypů. S pomocí molekulárních technologií lze dosáhnout další diferenciaci. Spektrum převládajících typů pouzder se liší podle věku, času a zeměpisné oblasti, i když nejběžnější sérotypy se trvale vyskytují po celém světě. Celosvětově zodpovídá asi 20 sérotypů za více než 80 % invazivních pneumokokových onemocnění ve všech věkových skupinách; 13 nejběžnějších sérotypů způsobuje přinejmenším 70–75 % invazivních onemocnění u dětí. Neschopnost stanovit původce v případech nebakteremické pneumonie znemožňuje posoudit distribuci sérotypů u tohoto projevu pneumokokové infekce; důležité spektrum sérotypů, které se podílejí na nebakteremické pneumonii, je nicméně pravděpodobně podobné tomu, které se podílí na vzniku invazivních pneumokokových onemocnění. Údaje ukazují, že přechod od 7valentní vakcíny na vakcínu 10valentní by zvýšil podíl pokrytých sérotypů ve Spojených státech z 86 % na 88 % a v Evropě ze 74 % na 84 %; v afrických rozvojových zemích by došlo ke zvýšení z 67 % na 81 % a

v částech Asie z 43 % na 66 %. Přechod z 10valentní na 13valentní vakcínu by dále celosvětově zlepšil pokrytí sérotypů o 4–7 %.

Pneumokoky se přenášejí přímým kontaktem s respiračními sekrety pacientů a zdravých nosičů. Přechodná kolonizace nosohltanu – nikoli onemocnění – je normálním výsledkem vystavení pneumokokům. Onemocnění vyvolává buď následné rozšíření do dutin nebo středního ucha, vdechnutí do dolních cest dýchacích způsobující pneumonii nebo průnik do krevního řečiště s osídlením sekundárních míst nebo bez něj.

Rezistence pneumokoků vůči antimikrobiálním preparátům – jako jsou peniciliny, cefalosporiny, trimethoprim-sulfamethoxazol, makrolidy a fluorochinolony – je celosvětově vážným a rychle narůstajícím problémem. To zdůrazňuje význam předcházení pneumokokovými onemocněním pomocí očkování.

Laboratorní diagnóza infekce *S. pneumoniae* pomocí kultivace je možná ve většině laboratoří klinické mikrobiologie; v důsledku předchozí antibiotické léčby, nevhodné manipulace a přepravy vzorků a použití nevhodného kultivačního média však často dochází k tomu, že se organismus nepodaří izolovat. Novější, rychlé diagnostické testy mohou některé z těchto překážek překonat a zlepšit detekci. Sérotypizace a molekulární typizace se provádí pouze v referenčních laboratořích.

## **7valentní konjugovaná pneumokoková vakcína**

PCV-7 vyvolává T-dependentní imunitní odpověď, která se vyznačuje vytvořením ochranné imunity i u kojenců a indukci imunologické paměti. Ochranných protilátkových odpovědí lze dosáhnout i u osob se závažnými defekty imunity. Vakcína navíc chrání proti systémové i slizniční infekci a zabraňuje kolonizaci nosohltanu, čímž redukuje přenos mezi lidmi.

PCV-7, která je v současné době jedinou komerčně dostupnou konjugovanou pneumokokovou vakcínu, je registrována ve více než 70 zemích. V roce 2000 byla ve Spojených státech zařazena do standardního programu očkování kojenců a následně byla zařazena do očkovacího kalendáře ve více než tuctu dalších průmyslově vyspělých zemí. Každá 0,5ml dávka PCV-7 obsahuje 2 µg kapsulárních polysacharidů sérotypů 4, 9V, 14, 19F a 23F; 2 µg oligosacharidu sérotypu 18C a 4 µg polysacharidu sérotypu 6B. Každý z těchto sérotypů je konjugován s nosičovým proteinem, kterým je netoxický mutant toxinu záškrtu (protein CRM 197), a vázán na nosič, kterým je pro zlepšení protilátkové odpovědi fosforečnan hlinitý. Ve vakcíně není použita konzervační látka thiomersal.

Před zahájením očkování pokrývaly sérotypy obsažené v této vakcíně přibližně 86 % pediatrických invazivních kmenů *S. pneumoniae* ve Spojených státech. Sérotyp 6A, který není do PCV-7 zařazen, je blízce příbuzný zařazenému sérotypu 6B. Sérotyp 6B poskytuje částečnou ochranu proti infekcím vyvolaným sérotypem 6A, čímž rozšiřuje antigenní pokrytí vakcíny.

PCV-7 by neměla být míšena v jedné injekční stříkačce s jinými vakcínami. Nesnáší zmrazení a měla by být skladována při 2–8 °C. V současné době se PCV-7 dodává v předplněných injekčních stříkačkách s jednou dávkou v baleních po 1 nebo po 10. Tato obchodní úprava může vyžadovat výrazné zvýšení kapacity chladicího řetězce. Kupříkladu přidání PCV-7 do očkovacího programu již obsahujícího kombinaci záškrty-tetanus-černý kašel (DTP), hepatitida B a *H. influenzae* typu b (pětivalentní vakcína) si může vyžádat zvýšení kapacity

chladičho řetězce až o 300 %. Očekává se, že jiné obchodní úpravy PCV-7 budou k dispozici v blízké budoucnosti.

Základní očkování vakcínou PCV-7 tvoří 3 dávky podané kojencům v rozestupu nejméně 4 týdnů, přičemž první dávka se podává ve věku 6 týdnů nebo později. Vakcína může být podána souběžně s jinými vakcínami zařazenými v Rozšířeném programu imunizace (*Expanded Programme on Immunization*), pouze je potřeba použít jiné stříkačky a jiná místa vpichu. Očkování kojenců ve věku 6, 10 a 14 týdnů v rozvojových zemích je stejně imunogenní jako očkování ve 2, 4 a 6 měsících v průmyslově vyspělých zemích. Booster dávka podaná po 12 měsících věku může zlepšit imunitní odpověď a může mít vliv zejména na nosičství pneumokoků v nosohltanu. Některé průmyslově vyspělé země přijaly očkovací schéma založené na 2 dávkách a třetí dávce ve věku 12–13 měsíců. Při zavádění vakcíny do standardních programů očkování dětí lze podat jedinou vyrovnávací dávku PCV-7 dříve neočkovaným dětem ve věku 12–24 měsíců a dětem ve věku 2–5 let, které jsou vystaveny zvýšenému riziku. Není známo, zda je v pozdějším věku zapotřebí provést přeočkování.

V rozsáhlé studii ve Spojených státech byla zjištěna ochranná imunita proti invazivním pneumokokovým onemocněním vyvolaným sérotypy pokrytými vakcínou 97,4 % (95% interval spolehlivosti [CI], 82,7–99,9 %) u dětí, které dostaly alespoň 3 dávky, (s pomocí analýzy „per-protocol“) a 93,9 % (95% CI, 79,6–98,5 %) u dětí, které dostaly alespoň 1 dávku vakcíny, (s pomocí analýzy „intention-to-treat“). Po podání nejméně 1 dávky vakcíny bylo navíc zaznamenáno celkové snížení invazivních pneumokokových onemocnění o 89,1 % (95% CI, 73,7–95,8 %).

Ve Spojených státech klesla 1 rok po zařazení PCV-7 do národního očkovacího kalendáře incidence invazivních pneumokokových onemocnění vyvolaných sérotypy pneumokoků použitými ve vakcíně mezi očkovanými dětmi do 1 roku věku o 100 % (95% CI, 87,3–100 %). Incidence všech invazivních pneumokokových onemocnění klesla během 3 let po zavedení o 84,1 % u dětí do 1 roku věku, o 52 % u dospělých ve věku 20–39 let a o 27 % u osob starších 60 let. Další výsledky sledování po dobu 2 let od zavedení ukázaly 75% pokles incidence invazivních pneumokokových onemocnění u dětí do 5 let. Pokles incidence mezi osobami nad 5 let věku, které nebyly očkovány, je pravděpodobně důsledkem omezeného přenosu z mladších, očkovaných dětí – jev označovaný jako „nepřímá imunita“ nebo „kolektivní imunita“. Ve Spojených státech bylo odhadem 68 % všech případů invazivních pneumokokových onemocnění, kterým se podařilo předejít, důsledkem tohoto nepřímého efektu.

K dispozici je poměrně málo informací o výsledku očkování vakcínou PCV-7 mezi dětmi v rozvojových zemích. Nicméně podobnosti v údajích o imunogenitě a účinnosti získané při použití PCV-7 ve vyspělých zemích a údaje o příslušných antigenech kandidátní vakcíny PCV-9 (vakcína PCV-7 rozšířená o sérotypy 1 a 5, stejný výrobce) v rozvojových zemích opravňují k provedení extrapolace výsledků PCV-7 z výsledků PCV-9. Randomizovaná kontrolovaná studie v Gambii zjistila, že účinnost 3 dávek PCV-9 proti invazivním pneumokokovým onemocněním vyvolaným sérotypy obsaženými ve vakcíně byla 77 % (95% CI, 51–90 %) a účinnost proti invazivním onemocněním bez ohledu na pneumokokový sérotyp byla 50 % (95% CI, 21–69 %). Podobná studie v Jihoafrické republice zjistila 83% (95% CI, 39–97 %) ochrannou účinnost proti invazivním pneumokokovým onemocněním vyvolaným sérotypy obsaženými ve vakcíně u HIV negativních dětí a 65% (95% CI, 24–86 %) účinnost u dětí HIV pozitivních.

Měření účinnosti vakcíny proti potvrzené pneumokokové pneumonii brání neexistence citlivé a specifické metody pro stanovení etiologie v případech nebakteremické pneumonie. Studie se proto soustředily na měření celkové účinnosti vakcíny v prevenci pneumonie s rtg nálezem bez ohledu na etiologii. U dětí ve Spojených státech, které dostaly 3 základní dávky PCV-7 v kojeneckém věku a 1 booster dávku ve věku 12–15 měsíců, bylo prokázáno snížení incidence pneumonie s rtg nálezem pomocí analýzy „per-protocol“ o 30,3 % (95% CI, 10,7–45,7 %) a s pomocí analýzy „intention-to-treat“ o 25,5 % (95% CI, 6,5–40,7 %).

Účinnost konjugované pneumokokové vakcíny byla zdokumentována i v rozvojových zemích. Ve výše uvedených studiích PCV-9 byla s použitím standardů WHO pro radiologicky potvrzenou pneumonii zjištěna účinnost vakcíny 35 % (95% CI, 26–43 %) v Gambii a 20 % (95% CI, 2–35 %).<sup>4</sup> Tyto studie prokázaly poměrně nízkou nebo žádnou ochranu proti méně specifickému ukazateli klinické pneumonie, nicméně u gambijských dětí došlo po vakcinaci vakcínou PCV-9 ke snížení mortality ze všech příčin o 16 % (95% CI, 3–28 %). V terénních studiích na Filipínách ukázala 11valentní pneumokoková kandidátní vakcína účinnost proti radiologicky definované pneumonii u dětí mladších 24 měsíců účinnost 22,9 % (95% CI, 1,1–41,2 %) a u dětí mladších 12 měsíců účinnost 34 % (95% CI, 4,8–54,3 %); nebyla prokázána účinnost proti klinické pneumonii ve smyslu definice WHO (kašel a tachypnoe).

Ochranná účinnost PCV-7 proti akutní otitis media byla poměrně nízká. Ve finské studii byla účinnost této vakcíny proti kultivací potvrzené pneumokokové otitis media vyhodnocena na 34 %; účinnost proti otitis media vyvolané sérotypy zastoupenými ve vakcíně byla 57 %. Celková účinnost proti akutní otitis media bez ohledu na příčinu však byla pouze 6–7 %. Ve studii ve Spojených státech se sledováním dětí až po dobu 3,5 let bylo pozorováno snížení rizika častých zánětů středního ucha u dětí, které absolvovaly celé základní očkování. Vzhledem k tomu, že otitis media je příčinou značné nemoci u malých dětí, i tento skrovný účinek znamená značný celkový přínos.

Celkem vzato je 5 ze sérotypů obsažených v PCV-7 zodpovědných za většinu pneumokokových infekcí rezistentních vůči antimikrobiálním preparátům. Vzhledem k rostoucímu výskytu rezistentních pneumokoků způsobujících invazivní onemocnění má jakákoli vakcína, která snižuje výskyt invazivních onemocnění i cirkulaci patogenních, potenciálně rezistentních sérotypů, velkou hodnotu pro veřejné zdraví. Spojené státy po zavedení PCV-7 zaznamenaly pokles výskytu invazivních pneumokokových onemocnění způsobených kmeny rezistentními vůči penicilinu u malých dětí o 80 %. V Jihoafrické republice bylo v klinické studii kandidátní 9valentní konjugované vakcíny pozorováno snížení výskytu kmenů rezistentních vůči penicilinu a způsobujících invazivní onemocnění o 67 % a snížení výskytu kmenů rezistentních vůči trimethoprim–sulfamethoxazolu a způsobujících invazivní onemocnění o 56 %.

Po základním očkování PCV-7 v kojeneckém věku vydrží ochrana proti invazivním onemocněním vyvolaným sérotypy obsaženými ve vakcíně nejméně 2–3 roky. Údaje o imunogenitě PCV-7 nicméně naznačují, že ochrana může vydržet podstatně déle.

I když očkování PCV-7 zabraňuje kolonizaci nosohltanu kmeny obsaženými ve vakcíně, celkový výskyt nosičů pneumokoků se nemusí snížit v důsledku náhrady nosičství v nosohltanu sérotypy

<sup>4</sup> World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. *Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children (Standardizace výkladu rentgenových snímků hrudníku pro diagnózu pneumonie u dětí)*. Ženeva, WHO, 2001 (Dokument č. WHO/V&B/01.35). Též ke stažení z <http://www.who.int/vaccines-documents>.

nezahrnutými ve vakcíně. Tento jev byl zdokumentován v několika kontrolovaných studiích. Klinické studie ve Finsku hodnotící účinnost PCV-7 proti akutní otitis media ukázaly, že přínos ze snížení výskytu onemocnění vyvolaných sérotypy obsaženými ve vakcíně byl zčásti vykompenzován nárůstem výskytu onemocnění vyvolaných sérotypy pneumokoků zahrnutými ve vakcíně a *H. influenzae*. Ve spojených státech nebyla ve studiích, v nichž byla primárním hodnoceným ukazatelem invazivní pneumokoková onemocnění, náhrada sérotypů zaznamenána. Nicméně v následných studiích po plošném zavedení vakcíny byly pozorovány trvalé nárůsty incidence invazivních pneumokokových onemocnění vyvolaných sérotypy neobsaženými ve vakcíně; tyto nárůsty nicméně byly v porovnání s výrazným poklesem výskytu onemocnění vyvolaných sérotypy obsaženými ve vakcíně malé.

Činitele přispívající k náhradě onemocnění jsou rozmanité a složité; je pravděpodobné, že tento jev bude problémem zejména u jedinců s narušeným imunitním systémem, včetně pacientů s HIV/AIDS. Neočekává se, že by náhradní onemocnění vedla k nárůstu celkového zatížení pneumokokovými onemocněními. Náhrada nicméně může zeslabit očekávané přínosy zavedení konjugovaných pneumokokových vakcín. Rozsah náhrady u pneumokokové pneumonie není znám a s pomocí současných diagnostických metod ho bude obtížné změřit. Změny v incidenci onemocnění vyvolaných sérotypy neobsaženými ve vakcíně po zavedení vakcíny je třeba posuzovat velmi opatrně a stanovit, zda jsou důsledkem zavedení vakcíny, nebo přirozených dočasných změn v distribuci sérotypů. Jev náhrady by měl být pečlivě monitorován zejména v zemích rozvojového světa, které mají vyšší míry výskytu nosičství v nosohltanu a vyšší zatížení nemocností.

Cena očkování PCV-7 v rozvinutých zemích se odhaduje na 32 000–166 000 USD na jeden zachráněný rok života, započteme-li pouze přímé účinky vakcíny. Zohledníme-li i nepřímé účinky vakcíny (například přínosům pro neočkované populace), rentabilita vakcinace se výrazně zlepší. Analýza provedená v únoru 2007 naznačila, že očkování pneumokokovou vakcínou se srovnatelným pokrytím, jaké má očkování DTP vakcínou, by mohlo v 72 zemích, které mají nárok na podporu od Světové aliance pro očkování a imunizaci GAVI, ročně zabránit úmrtí 262 000 dětí ve věku 3–29 měsíců; to představuje 7 % úmrtí dětí v této kohortě v dotčených zemích a odvrácení 8,34 milionů let života o snížené kvalitě (DALY) ročně. Pokud by mohlo být podle navrhovaného schématu očkováno každé dítě, předešlo by se ročně až 407 000 úmrtím. Při ceně 5 mezinárodních dolarů za dávku by očkování přineslo čisté náklady 838 milionů USD neboli 100 USD za jeden odvrácený DALY. Podle prognóz by očkování za tuto cenu bylo v 68 ze zmíněných 72 zemí vysoce rentabilní, byl-li ke srovnání použit hrubý domácí produkt každé země na jeden odvrácený DALY. Vzhledem k tomu, že náklady na odvrácený DALY s poklesem dětské mortality rostou, budou nejnižší náklady na odvrácený DALY zaznamenány v zemích s nejvyšší dětskou úmrtností.

Vakcína PCV-7 byla testována ve studiích v různých částech světa a bylo prokázáno, že je bezpečná a dobře snášená i u malých dětí infikovaných HIV. V rámci dozoru prováděného ve fázi po zavedení v USA, kde vakcínu dostalo přes 20 milionů dětí, nebyly zjištěny žádné závažné nežádoucí účinky. Může nicméně dojít k mírnému otoku v místě vpichu a ve 4,7 % případů byla hlášena přechodná horečka  $\geq 39$  °C. Nebylo hlášeno, že by s dalšími dávkami docházelo k nárůstu incidence a závažnosti nežádoucích reakcí. Jedinou kontraindikací imunizace s PCV-7 je silná přecitlivělá reakce na předchozí dávku vakcíny. Bezpečnost PCV-7 byla posouzena v listopadu 2006 celosvětovým poradním výborem WHO pro bezpečnost vakcín (*WHO Global Advisory*

*Committee on Vaccine Safety*).<sup>5</sup> Výbor shledal, že důkazy o bezpečnosti PCV-7 a dalších konjugovaných pneumokokových vakcín jsou uklidňující. Nicméně pokud jde o zavedení jakékoli nové vakcíny, je důležité trvalé sledování pro případ výskytu neočekávaných účinků.

#### *Vyvíjené pneumokokové vakcíny*

Očekává se, že v roce 2008 bude zaregistrována 10valentní vakcína využívající jako nosičový protein protein D z *H. influenzae* a obsahující sérotypy obsažené v PCV-7 plus sérotypy 1, 5 a 7F. Dále se očekává, že do roku 2010 bude k dispozici 13valentní vakcína se stejným nosičovým proteinem jako PCV-7, obsahující vedle sérotypů z 10valentní vakcíny ještě sérotypy 3, 6A a 19A. Kromě toho je v raných fázích vývoje přes 20 dalších konjugovaných vakcín a společných proteinových základů pro vakcíny.

### **Obecné stanovisko WHO k novým vakcínám**

Vakcíny pro rozsáhlé intervence v oblasti veřejného zdraví by měly:

- vyhovovat platným požadavkům WHO na kvalitu;<sup>6,7</sup>
- měly být také bezpečné a mít významný účinek proti příslušnému onemocnění u všech cílových populací;
- jsou-li určeny pro kojence nebo malé děti, měly by se dát snadno sladit s očkovacími schémata a kalendáři národních programů očkování dětí;
- neměly by významně narušovat imunitní odpověď na jiné vakcíny podané současně;
- jejich obchodní úprava by měla vyhovovat běžným technickým omezením, kupříkladu pokud jde o chladicí a skladovací kapacity;
- a měly by mít cenu přijatelnou pro jednotlivé trhy.

### **Stanovisko WHO ke konjugovaným pneumokokovým vakcínám**

Pneumokoková onemocnění patří k hlavním příčinám závažných onemocnění a úmrtí kojenců a malých dětí, zejména v populacím se špatným servisem v chudých zemích. Bezpečnost a účinnost PCV-7 i dalších konjugovaných pneumokokových vakcín byly potvrzeny v nejrůznějších prostředích ve vyspělých a rozvojových zemích, i na kojencích infikovaných HIV. Navzdory nezařazení některých sérotypů, které jsou významnými příčinami pneumokokových onemocnění v rozvojových zemích může PCV-7 podstatně zmírnit mortalitu a morbiditu v těchto zemích. Jakmile budou k dispozici další pneumokokové vakcíny nabízející podobnou nebo širší ochranu, budou se země moci rozhodnout, zda chtějí přejít na jiné složení.

WHO soudí, že by konjugovaná pneumokoková vakcína měla být urychleně zařazena do národních programů očkování dětí. V zemích, kde roční úmrtnost dětí do 5 let věku přesahuje 50 na 1000 živě narozených dětí, by zavedení PCV-7 do očkovacích programů mělo mít vysokou

<sup>5</sup> Viz č. 3, 2007, s. 18-24.

<sup>6</sup> *Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines (Doporučení pro výrobu a kontrolu konjugovaných pneumokokových vakcín)*. Ženeva, Světová zdravotnická organizace, 2005 (WHO Technical Report Series, č. 927, příloha 2).

<sup>7</sup> *GPV policy statement*. Ženeva, Světová zdravotnická organizace, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev. 1). Též ke stažení z <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

prioritu. Toto doporučení vychází z epidemiologických údajů a údajů o účinku vakcíny z řady různých prostředí.

WHO vyzývá země k provádění vhodného dozoru nad invazivními pneumokokovými onemocněními, stanovení výchozí nemocnosti a monitorování účinků vakcinace, včetně výskytu a rozsahu náhrady onemocnění. To je zvláště důležité v těch rozvojových zemích, kde bude vakcína zavedena mezi prvními, a v zemích s vysokou prevalencí infekce HIV nebo jiných stavů, o nichž je známo, že zvyšují riziko pneumokokového onemocnění.

K odhadu pravděpodobného dopadu konjugované pneumokokové vakcíny na cílovou pediatrickou populaci by se měl používat ukazatel „incidence vyhnutelných onemocnění“ (tj. součin podílu závažných onemocnění vyvolaných sérotypy obsaženými ve vakcíně a výskytu pneumokokových onemocnění). V zemích, kde nejsou k dispozici specifické odhady incidence vyhnutelných pneumokokových onemocnění, lze tyto odhady aproximovat s pomocí údajů z epidemiologicky podobných populací. Technickou podporu v souvislosti s odvozováním těchto odhadů pro účely místního rozhodování budou zajišťovat WHO a její partnerské agentury.

Zatížení pneumokokovými onemocněními je výrazně vyšší mezi jedinci infikovanými HIV. Vzhledem k tomu, že konjugované pneumokokové vakcíny byly prokázány jako bezpečné a účinné u dětí infikovaných HIV, WHO doporučuje přednostní zavedení PCV-7 v zemích, kde je HIV významnou příčinou mortality. WHO vybízí k provádění hodnocení účinku vakcinace mezi populací infikovanou HIV. Cílovou skupinou pro vakcinaci by dále měly být populace s vysokou prevalencí dalších primárních stavů, které zvyšují riziko pneumokokového onemocnění, jako např. srpkovitá anémie.

PCV-7 lze snadno zařadit do programů standardního očkování. Lze ji aplikovat souběžně s dalšími vakcínami zařazenými v programech očkování dětí, včetně vakcín proti DTP, hepatitidě B, *H. influenzae* typu b a obrně, pouze je třeba použít rozdílné místo vpichu. V zájmu maximalizace přínosů vakcíny by běžné očkování vakcínou PCV-7 mělo být zahájeno před dovršením 6. měsíce věku a může být zahájeno již od 6 týdnů věku.

Existují dvě očkovací schémata, která mají prokázanou klinickou účinnost: očkování ve věku 6, 10 a 14 týdnů a očkování ve věku 2, 4 a 6 měsíců; po druhém jmenovaném načasování se podává booster dávka ve věku 12–15 měsíců. Další informace o účinku a rentabilitě jiných eventuálních očkovacích schémat (využívajících kupříkladu jiné počty dávek nebo jiné rozestupy mezi dávkami, s booster dávkami a nebo bez nich) mohou být s tím, jak země s nízkými příjmy začínají zavádět očkování vakcínou PCV-7 nebo přezkoumávat její používání, důležité. Ačkoli pozdní podání dávky (v cca 12 měsících věku) může být pro některé národní programy obtížně realizovatelné, mohou existovat vhodné příležitosti, kdy by bylo možné dávku PCV-7 podat, například souběžně s očkováním proti spalničkám. Země by měly vyhodnotit informace o účinku a načasování, jakmile je budou mít k dispozici, a zvolit nejvhodnější očkovací schéma podle očekávaného účinku, rentability a slučitelnosti se svým očkovacím programem.

Riziko závažného pneumokokového onemocnění v prvních 24 měsících života je vysoké. Při zavádění PCV-7 do standardních programů očkování dětí lze docílit maximální ochrany na úrovni jedinců i komunit také podáním jediné vyrovnávací dávky vakcíny dříve neočkovaným dětem ve věku 12–24 měsíců a dětem ve věku 2–5 let, které jsou vystaveny zvýšenému riziku.

Vzhledem ke značnému dopadu úspěšných vakcín proti pneumokokovým onemocněním na veřejné zdraví WHO soudí, že by vývoj bezpečných, účinných a cenově dostupných pneumokokových

vakcín, které poskytují širokou ochranu proti pneumokokovým onemocněním, měl být vysokou prioritou. Měly by být aktivně sledovány i další strategie, které jsou alternativou vývoje pneumokokových vakcín, jako například myšlenka společného proteinového antigenu.

---