



Pediatrics

PRE PRAX

S3
2010

www.solen.sk

ISSN 1337-4443

Pneumokokové infekcie a očkovanie proti pneumokokom u detí na Slovensku

Suplement 3

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**Vážené kolegyne a kolegovia,**

pred desiatimi rokmi – na prahu tretieho milénia – v roku 2000 bola na Slovensku do pravidelného očkovania zaradená vakcína proti invazívnym hemofilovým infekciám (Hib). V krátkej dobe nato došlo k poklesu prevalencie hemofilových meningitíd a prakticky vymizli život ohrozujúce epiglottitídy. Prvé miesto v etiológii invazívnych infekcií obsadil Streptococcus pneumoniae – pneumokok.

A bol to tiež júl roku 2000, v ktorom bola po prvýkrát v pravidelnom očkovaní proti pneumokokom v USA použitá nová – konjugovaná 7-valentná vakcína (PCV7) Prevenar. Výsledky tohto očkovania nedali na seba dlho čakať a boli až prekvapivo priaznivé. Bolo jasné, že sa bude potrebné touto problematikou vážne zaoberať. U nás sa aktivizovali odborníci v ad hoc vytvorenej pracovnej skupine pre problematiku pneumokokových nákaz a v priebehu krátkej doby urobili veľký kus práce. V prvom rade boli urobené analýzy výskytu pneumokokových nákaz u detí u nás, ich sérotypová charakteristika, rezistencia na antibiotiká. Boli zaočkované deti vo vybraných kolektívnych zariadeniach s vysokým premorením pneumokokmi. Výsledky, spolu s údajmi zo sveta, potvrdili aktuálnosť očkovania. Pracovná skupina vytipovala rizikové skupiny detí pre očkovanie. Taktiež ako v jednom z prvých štátov vo svete bola prijatá schéma očkovania 2 + 1. Všetky tieto kroky Slovenska boli prezentované na medzinárodných odborných fórach (Praha, Graz, Kuala Lumpur a i.).

Výraznejšie očkovanie detí do 2 rokov veku s preplácaním poisťovňami sa začalo v roku 2008 – súbežne s intenzívnou podporou VLDD a výborom SPS pre dobrovoľné očkovanie s jeho platením rodičmi. Ideálny stav – pravidelné očkovanie celej detskej populácie si samozrejme vyžiadal rad aktivít a argumentov na najvyššej úrovni MZ SR, vlády SR a parlamentného výboru pre zdravotníctvo. Celoplošné očkovanie bolo zavedené v januári 2009. Po necelom roku očkovania bola v Európe zaregistrovaná 13-valentná vakcína, ktorá pokrývala až 90 % patogénnych pneumokokov. Jej registrácia u nás a náhrada 7-valentného Prevenaru Prevenarom 13 od 1. júla 2010 uzatvorila úspešnú kapitolu očkovania proti pneumokokom. Osobne to vnímam ako komplexný, multidisciplinárny ťah na bránku, v ktorom pomohli všetky zainteresované zložky – každá na úrovni svojich kompetencií – v prospech našich detí.

Vďaka za to.

prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.

OBSAH

prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.

Úvodné slovo.	3
----------------------	---

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Trendy vo výskyte pneumokokových ochorení – aktuálny pohľad	5
--	---

doc. MUDr. Helena Hupková, PhD., MUDr. Ingrid Urbančíková, prof. RNDr. Ján Trupl, CSc., doc. RNDr. Marián Bukovský, PhD.

Mikrobiologické aspekty otitis media acuta v detskom veku v Slovenskej republike	8
---	---

prof. MUDr. Janka Jakubíková, CSc., MUDr. Matúš Mačaj

Vplyv vakcinácie konjugovanou vakcínou PCV7 na výskyt akútneho zápalu stredného ucha u detí do 2. roku života	12
--	----

MUDr. Mária Avdičová, PhD., Mgr. Katarína Francisciová,

doc. MUDr. Cyril Klement, CSc., MUDr. Alžbeta Donovalová

Epidemiologické aspekty výskytu invazívnych pneumokokových infekcií a dopad celoplošného očkovania detí proti pneumokokom na Slovensku	15
---	----

prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.

Prevencia pneumokokových infekcií – aktuálny stav vo svete a u nás	19
---	----

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Pneumokoková pneumónia s bakteriémiou u dieťaťa očkovaného Prevenarom (PCV7) – kazuistika	25
--	----

Pediatrica pre prax – Supplement 3

Samostatne nepredajná príloha.

Citačný index: Pediatr. prax. Supl.

Vychádza ako príloha časopisu Pediatrica pre prax.

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).

Citácie sú spracované v CiBaMed.

Spracovala spoločnosť SOLEN, s.r.o.,

vydavateľ časopisu Pediatrica pre prax

Adresa redakcie: SOLEN, s.r.o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava,

www.solen.sk, e-mail: solen@solen.sk

Redaktorka: Ing. Jana Repiská, repiska@solen.sk

Obchodné oddelenie: Mgr. Jana Chrenková, chrenkova@solen.sk

Grafická úprava a sadzba: Ján Kopčok, kopcok@solen.sk

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov.

Reprodukcia obsahu je povolená len s priamym súhlasom redakcie.

ISSN 1337-4443

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Trendy vo výskyte pneumokokových ochorení – aktuálny pohľad

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Pediatrická klinika, Fakultná nemocnica, Trenčín

Jednotlivé sérotypy pneumokoka sú samostatnými „osobnosťami“, niekedy miznú, potom sa vracajú. Tak to bolo aj pred obdobím antibiotík a očkovania. Niektoré sérotypy sa dlho môžu vyskytovať ako súčasť normálnej flóry v nosohltane, niektoré len krátko. Len časť zo známych sérotypov vyvoláva ochorenia a len niektoré z nich vyvolávajú invazívne ochorenia, ktoré ohrozujú život. Vzostup sérotypov rezistentných na antibiotiká podporuje antibiotická liečba s nevhodne indikovaným antibiotikom, špecificky negatívnu úlohu má podávanie azitromycínu. Nevyhnutnou súčasťou celoplošného očkovania konjugovanou pneumokokovou vakcínou má byť surveillance sérotypov pneumokokov.

Kľúčové slová: pneumokokové infekcie, sérotyp pneumokoka, nosičstvo pneumokoka, pneumokoková vakcína.

Trends in the occurrence of pneumococcal diseases – current view

The individual serotypes of the pneumococcus are individual „personalities“, i.e. sometimes disappearing and then reappearing again. This was the case also before the age of antibiotics and vaccination. Some serotypes can be part of the normal rhinopharynx-flora for a long time – and some just for a short period of time. Only a part of the known serotypes causes diseases and only a few of them cause invasive and life-threatening diseases. The increase of antibiotics-resistant serotypes is even supported by antibiotics treatments with an improperly indicated antibiotic and a specifically negative role plays the administration of azitromycine. An inevitable part of the nationwide vaccination with a conjugated pneumococcal vaccine shall be the surveillance of pneumococcus-serotypes.

Key words: pneumococcal infections, pneumococcus serotype, state-carrier of the pneumococcus, pneumococcal vaccine.

Pediatr. prax. Supl. 2010; 11 (Supl. 3): 5–7

Úvod

Pneumokokové infekcie (PI) sú najčastejšou príčinou závažných bakteriálnych infekcií. Výskyt podľa veku má v celom svete tzv. „U“ charakter. Najvyšší výskyt je u detí najmladšej vekovej skupiny do prvého roka života, s postupným poklesom do 5. roka. V ďalšom je chorobnosť relatívne nízka a vzostup nastáva po 50. roku života s rastom výskytu u starých ľudí nad 60 rokov. U dojčiat a batoliat sú PI najčastejšou príčinou invazívnych infekcií (purulentných meningitíd, sepsy a pneumónie s pozitívnou bakteriémiou), ich výskyt je malý. Naopak, vysoký je výskyt purulentných otitíd, ktoré predstavujú v mnohých krajinách najčastejší dôvod preskripcie antibiotík u malých detí. Pneumokoky (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pneumoniae*) sú vyvolávateľom pneumónií, závažné sú hlavne u starých ľudí. Od roku 2000 sa používa v prevencii invazívnych PI sedemvalentná konjugovaná pneumokoková vakcína (PCV7), ktorá chráni pred invazívnymi PI vyvolanými 7 najčastejšími sérotypmi pneumokokov. Jej použitie radikálne znížilo výskyt závažných invazívnych PI (purulentných meningitíd a septických stavov), ale aj celkovo pneumónií a otitíd u malých detí. Zároveň obmedzením cirkulácie invazívnych sérotypov pneumokokov sa znížil výskyt PI aj u dospelých a hlavne u starých ľudí. Mení sa zastúpenie sérotypov pneumokoka

a aj spektrum ochorení vyvolaných jednotlivými sérotypmi (1).

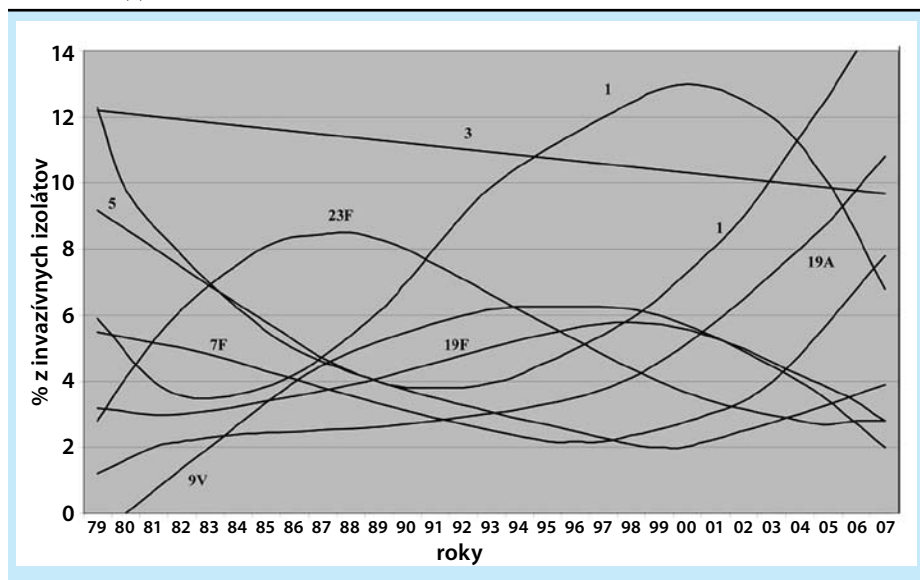
Pneumokok a jeho sérotypy

„Každý zo sérotypov pneumokoka je samostatnou osobnosťou. Niektoré môžu byť častou príčinou ochorení a po čase sa prestanú vyskytovať. Je však potrebné ich sledovať, pretože je pravdepodobné, že sa môžu opätovne objaviť. Nevieme prečo zmiznú,

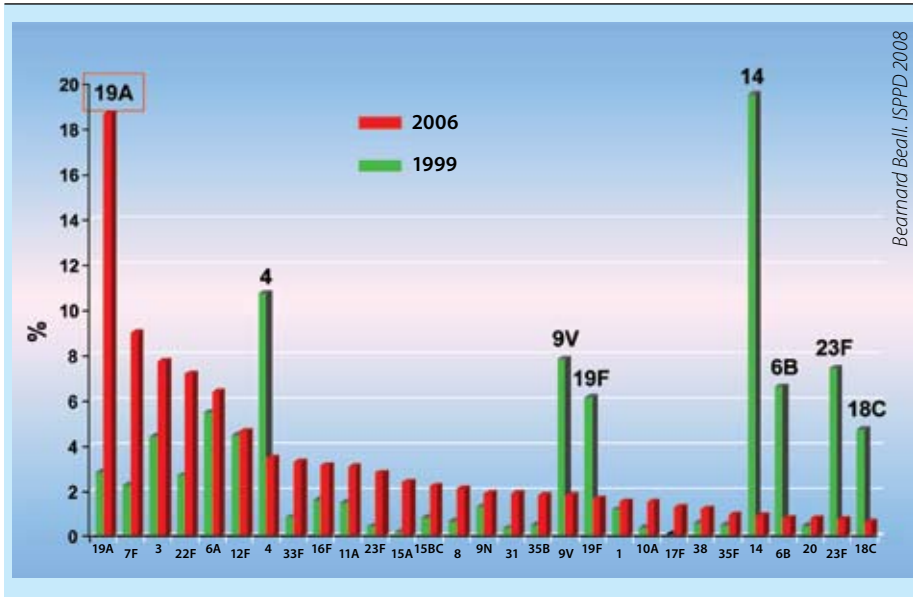
no je dobré na túto skutočnosť nezabudnúť“ (prof. Robert Austrian – jeden z najvýznamnejších bádateľov biológie *S. pneumoniae*) (6).

V súčasnosti je popísaných 91 pneumokokových sérotypov, avšak asi len 30 z nich spôsobuje podstatnú časť PI. Jednotlivé sérotypy sa rozlišujú rôznym chemickým zložením polysacharidového puzdra. Toto puzdro je najdôležitejším faktorom virulencie a bez neho nemôže pneumokok

Graf 1. Distribúcia sérotypov pri invazívnych pneumokokových infekciách v Španielsku v rokoch 1979 – 2007 (2)



Graf 2. Distribúcia sérotypov v USA pred vs. po zavedení plošného očkovania PCV7 (všetky vekové kategórie)



s invazívnymi ochoreniami, séroskupiny a sérotypy 3, 6A, 6B, 15, 19 a 23 sú spájané s nosičstvom pneumokokov (4). V detskej populácii sú dominantnými sérotypmi spôsobujúcimi invazívne PI tie, ktoré boli zaradené aj do formulácie konjugovaných pneumokokových vakcín. Sérotypy 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A a 23F spôsobujú globálne viac ako 80 % všetkých invazívnych PI u detí do 5 rokov veku.

Početnosť štúdií, ktoré analyzujú zastúpenie jednotlivých sérotypov pneumokoka ako príčiny invazívnych PI u dospelých je výrazne nižšie ako je tomu v detskej populácii. Údaje poukazujú na skutočnosť, že u dospelých je príčinou invazívnych PI širšie spektrum sérotypov ako u detí. Sérotypy 1, 5, 7F primárne infikujú mladých, predtým zdravých dospelých jedincov. Mortalita je nízka. Sérotypy 3, 6A a 19F najčastejšie spôsobujú infekcie u starších osôb s pridruženými ochoreniami. Pri týchto infekciách môže byť mortalita vysoká (1, 4).

Neinvazívne pneumokokové infekcie

Sú to ochorenia ako otitída, pneumónia, sínusitída, ktorých priebeh a následky nie sú zväčša závažné, no v porovnaní s invazívnymi pneumokokovými infekciami sa vyznačujú výrazne vyššou incidenciou. Distribúcia sérotypov spôsobujúcich zápal stredného ucha vykazuje pomerne veľkú podobnosť s distribúciou sérotypov, ktoré nachádzame pri nosičstve pneumokoka. Preto prostredníctvom ovplyvnenia nosičstva pneumokokov môže byť výrazne ovplyvnená incidencia a epidemiológia pneumokokových otitíd (1, 4).

Očkovanie konjugovanou pneumokokovou vakcínou a výskyt sérotypov

Očkovanie PCV7 radikálne ovplyvnilo výskyt PI, doteraz bolo celosvetovo podaných viac ako 300 miliónov dávok. Okrem poklesu invazívnych PI viac ako o 90 %, dramaticky poklesol výskyt pneumónií a purulentných otitíd u očkovaných detí. Dôležité je aj ovplyvnenie kolektívnej imunity (herd efekt), zásluhou čoho poklesol výskyt závažných PI u seniorov. S poklesom výskytu ochorení vyvolaných kmeňmi prítomnými vo vakcíne dochádza k zvýšeniu podielu nevakcinačných sérotypov ako etiologického agens PI (graf 2) (4). Najčastejšie sa vyskytujúce nevakcinačné sérotypy sú sérotypy 1, 3, 6A, 6C, 7F a 19A. Objavujú sa niektoré špecifické chorobné jednotky, ktorých výskyt stúpol (napríklad pneumokokové empyémy ako komplikácia detských

u ľudí spôsobiť vážnejšiu infekciu. Niektoré sérotypy sú často spájané s rozvojom vážnej infekcie, iné spôsobujú len mierne ochorenie. Zastúpenie sérotypov zo zoriek získaných v Európe ukazuje zmeny, ktoré vznikajú postupne časom, v závislosti od veku jedinca a od geografickej oblasti. Na zastúpenie má vplyv selekčný tlak antibiotík (dominantne predovšetkým používanie azitromycínu), v súčasnosti sa dôležitým faktorom stalo očkovanie PCV7 (4).

V minulosti extenzívne sledovanie rôznych ľudských populácií vo svete ukázalo rozsiahlu variabilitu v distribúcii sérotypov vyvolávajúcich ochorenie. Príkladom je prehľad séroepidemiológie pneumokokových ochorení v Španielsku medzi rokmi 1970 a 1996. V tomto predvakcinačnom období bol pozorovaný 2,5-násobný vzostup počtu ochorení spôsobených séroskupinou 19 a napríklad viac ako 2-násobný pokles hlásení ochorení vyvolaných séroskupinou 1 (táto variabilita je znázornená v grafe 1) (2). Podobné zmeny v distribúcii sérotypov pneumokokov v predvakcinačnom období boli dokumentované v mnohých krajinách (Dánsko, Chile, Veľká Británia, Južná Kórea a i.), čím sa len potvrdzuje vyjadrenie profesora Roberta Austriana z úvodu tejto časti článku.

Okrem prirodzeného pohybu vo výskyte rôznych sérotypov sú dôležité aj viaceré činitele ľudskej aktivity. Najvýznamnejším selekčným faktorom je používanie antibiotík. Podávanie antibiotík v populácii selektuje rezistentné kmene. Ako silný induktor antibiotickej rezistencie pneumokokov bol zistený azitromycín. Používanie antibiotík (špecificky azitromycínu) má v postvakcinačnom období väčší vplyv na vznik

rezistentných kmeňov pneumokokov (napr. sérotyp 19A) ako očkovanie konjugovanou pneumokokovou vakcínou (1, 2).

Nosičstvo pneumokokov

Pneumokoky sú súčasťou normálnej flóry horných dýchacích ciest u zdravých detí, prenášajú sa kontaktom kvapôčkami od zdravých nosičov a chorých osôb. Kolonizujú nosohltan, niektoré dlhodobo, iné len krátko. V najväčšom počte sú kolonizované deti v prvých rokoch života, chlapci, deti žijúce v ústavoch sociálnej starostlivosti, preľudnených obydliach a deti navštevujúce kolektívne zariadenia.

Dĺžka trvania nosičstva býva od niekoľko dní až po niekoľko mesiacov, v závislosti od sérotypu a veku pacienta. Pre deti sú typické séroskupiny 6, 14, 19 a 23. U dospelých sa rozširuje spektrum vyskytujúcich sa sérotypov *S. pneumoniae*. Riziko vzniku infekcie je vyššie počas prvých týždňov nosičstva a časom sa znižuje. Niektoré sérotypy sú špeciálne schopné prejsť od nosičstva k ochoreniu, iné len veľmi zriedka. Sérotypy 1 a 5 sú zriedka ako „nosičské kmene“, často sú príčinou ochorení a hospitalizácie dieťaťa. Vo viac ako 30 % prípadov môže byť osoba simultánne nosičom viac ako jedného sérotypu (2, 5).

Invazívne pneumokokové infekcie

Invazívne PI (meningitída, sepsa, lokalizované infekcie s bakteriémiou) sa vyznačujú nižšou incidenciou, no ich dôsledky sú závažné a úroveň morbiditu je vysoká. Zistilo sa, že jednotlivé sérotypy pneumokoka sa vyznačujú rozdielnou invazivitou a kým sérotypy a séroskupiny 1, 4, 5, 7, 14 a 18C sú v celosvetovom meradle spájané

zápalov pľúc, u nich sa zisťujú ako pôvodcovia nevakcinačné sérotypy 1, 3 a 19A) (viď kazuistika na str. 25). Rozširujú sa nevakcinačné sérotypy rezistentné na antibiotiká (6A, 19A). **Je potrebné zdôrazniť, že celkový počet závažných PI dramaticky klesol a počtom malé zvýšenie podielu nevakcinačných kmeňov nemá zásadný význam pri komplexnom hodnotení účinku očkovania PCV7 (1, 2).**

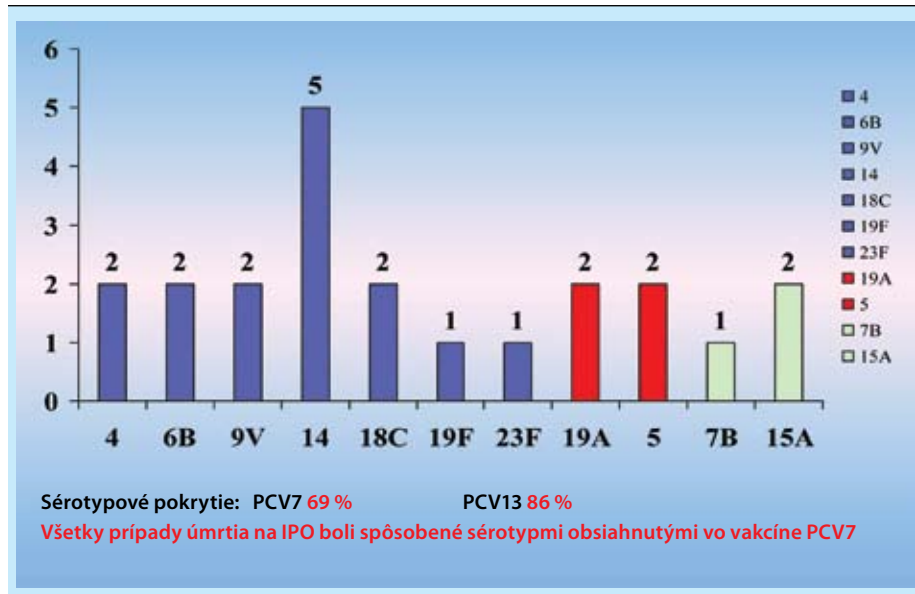
Nová konjugovaná pneumokoková vakcína Prevenar 13

Prevenar (PCV7) od svojho uvedenia na trh dramaticky znížil množstvo pneumokokových ochorení u malých detí, no tieto choroby aj naďalej predstavujú pre deti vážne riziko. Vývoj ukázal, že v účinných vakcínach je potrebné zabezpečiť čo najširšie pokrytie sérotypov. V poslednom období boli zaregistrované PCV so širším spektrom sérotypov – PCV10 a PCV13. Ukazuje sa, že PCV13 môže byť konečnou vo vývoji konjugovaných pneumokokových vakcín. Na základe pozorovaní vykonaných v Európe pred uvedením Prevenaru sa odhaduje, že Prevenar 13 pokrýva 73 – 100 % sérotypov (v závislosti od krajiny – v slovenskej štúdii vyšlo 86 % na Slovensku, graf 3), ktoré spôsobujú invazívne pneumokokové ochorenia u detí do 5 rokov (3, 7). Očakáva sa, že ďalšou generáciou pneumokokových vakcín budú proteínové vakcíny, ktoré by mali poskytnúť ochranu proti všetkým sérotypom pneumokoka.

Záver

Pneumokok je baktéria bežne prítomná v nosohltane. Nosičstvo je zvyčajne neškodné (samotné nosičstvo nie je potrebné preliečiť antibiotikami). Najdôležitejším faktorom určujúcim virulenciu *S. pneumoniae* je jeho polysacharidové puzdro. Nosičstvo, morbidita a mortalita je ovplyvnená sérotypom pneumokoka. PCV7 preukázala vysokú účinnosť (priama účinnosť u očkovanej populácie a herd efekt), po zavedení vakcinácie sa zmenila distribúcia sérotypov. Zmeny v distribúcii sérotypov pneumokoka

Graf 3. Invazívne pneumokokové ochorenia na Slovensku u detí < 5 rokov v rokoch 2001 – 2003 (7)



ovplyvňuje vek dieťaťa (dospelého), život v kolektívach, geografická lokalita, spotreba antibiotík a stav vakcinácie. Nahradenie sérotypov (replacement) je ťažko predvídateľné, rozdielne sérotypy pneumokoka majú rozdielnú schopnosť v oblasti nosičstva, morbidity, invazivity a mortality. Nosičstvo, morbidita, invazivita a mortalita sú určujúce pri pohľade na dôležitosť prevencie PI v populácii. Sledovanie distribúcie sérotypov (surveillance) je nevyhnutné pre manažment PI do budúcnosti, na Slovensku chýba funkčné národné referenčné laboratórium. Nedodržaním princípov racionálnej antibiotickej liečby vzniká riziko „vyšľachtenia“ a rozšírenia rezistentného sérotypu pneumokoka, ktorý nie je v súčasných konjugovaných vakcínach. Pediatri svojou náplňou a prácou (predpis antibiotickej liečby a očkovanie detí pneumokokovými vakcínami) majú významný vplyv a aj zodpovednosť za zmeny pri rozširovaní nevakcinačných kmeňov pneumokokov v budúcnosti.

Literatúra

1. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: Report of the committee on infectious diseases.

ses. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009: 524–535.

2. Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology. Potential for Misinterpretation. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 301–303.

3. Dluholucký S, Šimurka P. Identifying high-risk groups for pneumococcal vaccination in the Slovak Republic. 2nd Asia-Pacific pneumococcal disease conference, Kuala Lumpur, 18–19 Nov. 2006. Abstract.

4. Hausdorff WP, Brueggemann AB, Hackell JG, Scott JAG. Pneumococcal serotype epidemiology. In: Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH. Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. ASM Press. American Society for Microbiology 2008: 139–160.

5. O'Brien KL, Dagan R, Mäkelä PH. Nasopharyngeal carriage. In: Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH. Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. ASM Press. American Society for Microbiology 2008: 279–300.

6. Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH. Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. ASM Press. American Society for Microbiology 2008.

7. Šimurka P, Dluholucký S, Trupl J, Hupková H. Invazívne pneumokokové infekcie u detí do 5 rokov na Slovensku. *Detský lekár* 2005; 2: 19–23.

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Pediatrická klinika, Fakultná nemocnica
 Legionárska 28, 911 71 Trenčín
 simurka@fntrn.sk



Mikrobiologické aspekty otitis media acuta v detskom veku v Slovenskej republike

doc. MUDr. Helena Hupková, PhD.^{1,3}, MUDr. Ingrid Urbančíková², prof. RNDr. Ján Trupl, CSc.³,
doc. RNDr. Marián Bukovský, PhD.⁴

¹ Mikrobiologický ústav LF a UNB, Lekárska fakulta UK, Bratislava

² Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny SZÚ, Detská fakultná nemocnica, Košice

³ Ústav pre chémiu, klinickú biochémiu a laboratórnu medicínu, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

⁴ Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

V práci sú prezentované štúdie sledovania trendov rezistencie a distribúcie sérotypov kmeňov *S. pneumoniae* pri otitis media acuta (AOM) v detskom veku v rokoch 1999, 2006 a 2009. V roku 1999 bolo izolovaných 35,9 % kmeňov *S. pneumoniae* necitlivých na penicilín a 64,1 % na makrolidy, v roku 2006 40,8 % kmeňov necitlivých na penicilín a 47,5 % na makrolidy a v roku 2009 38,1 % kmeňov necitlivých na penicilín a 40,9 % na makrolidy. V období zavedenia plošného očkovania konjugovanou 7-valentnou vakcínou bol sérotyp 23F najčastejšie izolovaným sérotypom. V ostatnom období je sledovaný vzostup sérotypov 3, 19A a 19F. Výsledky štúdií poukazujú na potrebu relevantnej liečby pneumokokových infekcií penicilínovými antibiotikami. Farmakodynamické a farmakokinetické štúdie preferujú pre terapiu pneumokokovej infekcie aminopenicilíny, ktoré pri vysokom dávkovaní inhibujú pneumokoky so zníženou citlivosťou na penicilín. Je potrebné prospektívne monitorovanie AOM u detí súčasne so sledovaním trendov rezistencie na antibiotiká a monitorovanie zastúpenia sérotypov pneumokokov po zavedení nových vakcín do rutínnej praxe.

Kľúčové slová: *Streptococcus pneumoniae*, rezistencia, distribúcia sérotypov.

Microbiological aspects of otitis media acuta in children in Slovak republic

The work presents studies surveying the trends in the serotype resistance and distribution of *S. pneumoniae* strains with otitis media acuta (AOM) with children in the years 1999, 2006 and 2009. In 1999, 35,9 % of penicillin-insensitive *S. pneumoniae* strains were isolated and 64,1 % of the strains insensitive to macrolides, in 2006, it was 40,8 % of the strains insensitive to penicillin and 47,5 % to macrolides and in 2009 there were 38,1 % of the strains insensitive to penicillin and 40,9 % to macrolides. In the period the nationwide vaccination with the conjugated 7-valent vaccine has been introduced, the most frequently isolated serotype was 23F. In the recent times we recorded an increase of the serotypes 3, 19A and 19F. The study-results show the need for a relevant treatment of pneumococcal infections with penicillin-based antibiotics. Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies prefer aminopenicillins in the treatment of pneumococcal infections, which in high dosage inhibit pneumococci with a reduced sensitivity to penicillin. It is necessary to prospectively monitor AOM in children, simultaneously with a surveillance of antibiotics-resistance trends as well as the occurrence of pneumococcal serotypes following the introduction of new vaccines into medical routine.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, resistance, serotype distribution.

Úvod

Streptococcus pneumoniae patrí medzi najčastejšie príčiny mortality a morbiditu, je pôvodcom ochorení od sinusitíd a otitíd až po pneumónie, septikémie a meningitídy. Od prvej izolácie kmeňa *Streptococcus pneumoniae* s rezistenciou na penicilín v roku 1960 stúpala incidencia rezistentných pneumokokov celosvetovo (15). Multirezistentné pneumokoky komplikujú priebeh ochorenia nielen v nemocniciach, ale často vznikajú závažné infekcie v ambulantnej praxi s pestrým spektrom klinických príznakov, komplikujúcich skorú diagnostiku a následnú cieľenú liečbu.

Je známych viac ako 90 sérotypov pneumokokov, vzťah rezistencie na antibiotiká k určitým sérotypom je potvrdený v mnohých prácach – príkladom je vzťah multirezistencie a sérotypu 14 aj v Slovenskej republike od roku 1986 (14). V ostatných rokoch sa čoraz častejšie potvrdzuje vzťah sérotypov k závažnosti, resp. invazivite

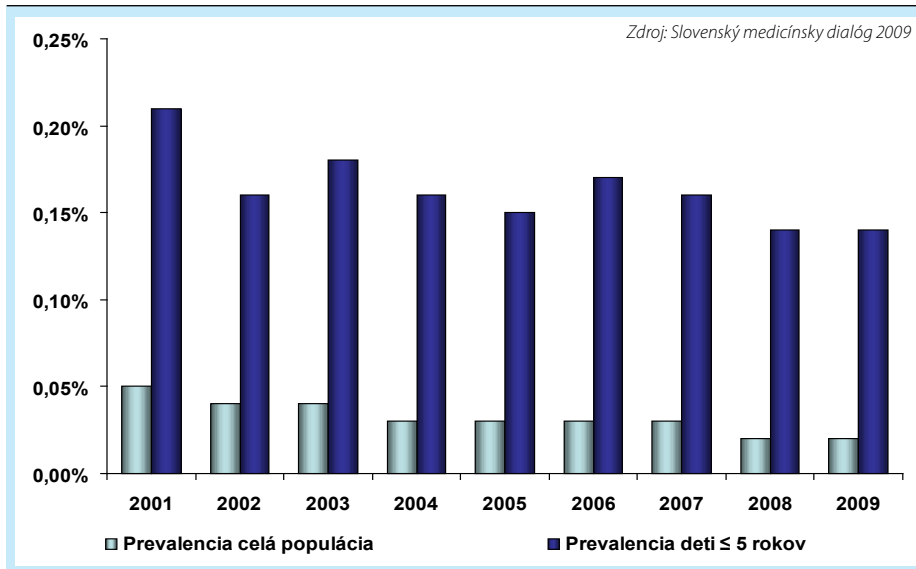
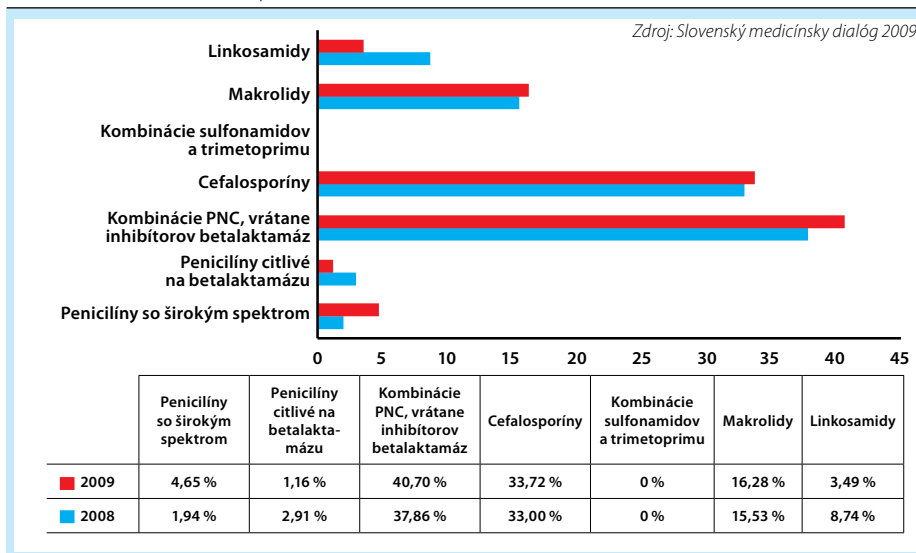
pneumokokovej infekcie. V súčasnosti je známe, že približne 16 sérotypov je príčinou až 90 % invazívnych pneumokokových ochorení. Medzi klony sérotypov, ktoré väčšinou spôsobujú invazívne infekcie, patria sérotypy 1, 4, 7F. Klony sérotypov 6B a 14, ktoré často spôsobujú závažné infekcie, sa môžu vyskytovať aj ako kmene nosičské, častou príčinou otitíd sú sérotypy 3, 6A a 19A. Príkladom nosičského sérotypu, ktorý ojedinele spôsobuje invazívne infekcie, je sérotyp 5.

Akútny zápal stredného ucha (AOM) je častým ochorením detského veku. V jeho etiológii sa uplatňuje vírusová etiológia u 60 – 70 % detí (1). Z bakteriálnych pôvodcov sú najčastejšie zastúpené *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* a v ostatnej dobe aj *S. pyogenes*. Pneumokok je dominantnou príčinou bakteriálneho akútneho zápalu stredného ucha u detí, jeho výskyt a stav rezistencie na antibiotiká v danom regióne je rozhodujúci pre účinnú iniciálnu antibiotickú liečbu v ambulantnej

praxi. Meningitída, mastoiditída sepsa sú častými komplikáciami AOM, až u tretiny pacientov s meningitídou bola v anamnéze popísaná otitída s teplotou a exudátom v stredoušnej tekutine (2, 3, 6).

V Slovenskej republike je sledovaný výskyt AOM jednak v projekte Slovenský medicínsky dialóg a tiež v štúdiách organizovaných Katedrou bunkovej a molekulárnej biológie liečiv Farmaceutickej fakulty UK v Bratislave, v Laboratóriu pre hodnotenie antimikrobiálnych látok a imunitopológiu baktérií.

Podľa výsledkov projektu S-MedDial, prevencia AOM u detí do 5 rokov mnohonásobne prevyšuje prevenciu celej populácie. Zároveň je sledovaný pokles prevalence u detí z 0,21 % v roku 2001 na 0,14 % v roku 2009 (graf 1). V projekte je sledovaná antibiotická liečba AOM v detskej populácii (graf 2). V rokoch 2008 a 2009 boli dominantne indikované penicilíny kombinované s inhibítormi betalaktamáz (37,9 % vs. 40,7 %)

Graf 1. Prevalencia otitis media acuta v rokoch 2001 – 2009**Graf 2.** Antibiotická liečba pri otitis media acuta (%) v rokoch 2008 – 2009**Tabuľka 1.** Zastúpenie bakteriálnych patogénov pri AOM v rokoch 1999, 2006 a 2009

Bakteriálny druh	1999 (n 143)	2006 (n 133)	2009 (n 113)
<i>S. pneumoniae</i>	50,3 %	45,9 %	63,2 %
<i>H. influenzae</i>	20,9 %	24,1 %	20,3 %
<i>S. pyogenes</i>	4,7 %	12,0 %	5,8 %
<i>M. catarrhalis</i>	1,4 %	1,5 %	0,9 %

a cefalosporíny (33,0 % vs. 33,7 %). Makrolidy boli použité v nižšom počte (15,5 % vs. 16,3 %).

Materiál a metódy

Multicentrické prospektívne štúdie sledovania AOM v Slovenskej republike boli zahájené v roku 1999, nasledovali v rokoch 2006 a 2009. Cieľom štúdií bolo zistiť zastúpenie bakteriálnych patogénov v stredoušnej tekutine odobratej pri paracentéze alebo aspiráciou v prípade perforácie bubienka u detí s diagnózou AOM. Zároveň bolo cieľom sledovať trendy rezistencie na antibiotiká a posúdiť zastúpenie sérotypov pri izolo-

vaných kmeňoch *S. pneumoniae* v konjugovanej pneumokokovej vakcíne (8, 12).

V štúdiu spolupracovali mikrobiologické a otorinolaryngologické pracoviská v Bratislave, Banskej Bystrici, Košiciach, Lučenci, Topoľčanoch, Trebišove, Prešove, Zvolene, Žiline, ktoré zaradili do štúdie 143 detí v roku 1999, 133 detí v roku 2006 a 113 detí v roku 2009.

Bakteriálne kmene boli izolované po vykonaní paracentézy blany bubienka alebo po aspirácii po perforácii bubienka a spolu so sprievodným listom poslané do centrálneho laboratória, kde bola testovaná rezistencia na antibiotiká kvalitatívnou disko-

vou metódou a kvantitatívnou metódou pomocou E-testu. Zároveň boli určené sérotypy izolovaných kmeňov pneumokokov pomocou typizačných sér zo Statens Serum Institut Kodaň, Dánsko.

Otorinolaryngológovia vyplnili u zaradených pacientov klinický protokol so sociodemografickými a anamnestickými údajmi, informáciami o predchádzajúcej antibiotickej liečbe a predchádzajúcej hospitalizácii. Ďalšími údajmi boli príznaky a symptómy ochorenia, údaje o teplote, vyšetrení CRP a o priebehu infekcie.

Výsledky

Najčastejším bakteriálnym druhom izolovaným u detí bol vo všetkých sledovaných obdobiach *S. pneumoniae*, ktorý bol izolovaný v jednotlivých rokoch u 72 detí (50,3 %), 61 detí (45,9 %), resp. u 75 detí (63,0 %). Ďalším najčastejším pôvodcom bol *H. influenzae* u 20,9 % detí, 24,1 %, resp. 20,3 % detí. Relatívne často bol izolovaný *S. pyogenes* u 4,7 % detí, 12,0 %, resp. 5,8 % detí. *M. catarrhalis*, ktorá je popisovaná v literatúre ako pôvodca AOM ako tretia v poradí, sa v týchto súboroch pacientov vyskytovala ojedinále – 1,4 %, 1,5 %, resp. 0,9 %. Výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Vo všetkých sledovaných obdobiach bola sledovaná rezistencia na antibiotiká pri izolovaných bakteriálnych druhoch s dôrazom na trendy rezistencie pri pneumokokoch. Rezistencia pneumokokov na penicilín bola pomerne vysoká, aj keď bol sledovaný pokles kmeňov pneumokokov s rezistenciou viac ako 2 mg/l z 21,3 % v roku 1999 na 9,9 % v roku 2009. Kmene so zníženou citlivosťou na penicilín sú pri infekciách dýchacích orgánov podľa nových break pointov definované ako citlivé na penicilín (16). Podľa nových kritérií, rezistencia izolovaných kmeňov *S. pneumoniae* na penicilín sa zhoduje s rezistenciou na amoxicilín vo všetkých sledovaných súboroch v rokoch 1996, 2006, 2009. Aj keď je sledovaný pokles rezistencie na makrolidy zo 64,1 % v roku 1999 na 47,5 % v roku 2006 a na 40,9 % v roku 2009, počet izolovaných rezistentných kmeňov pneumokokov je stále vysoký (tabuľka 2).

Sérotypizácia izolovaných pneumokokov bola prevedená pri všetkých kmeňoch, bol sledovaný vzostup počtu kmeňov pneumokokov sérotypu 19F a 23F, v roku 2009 aj vzostup sérotypov 3 a 19A. V roku 1999 boli najčastejšie izolované sérotypy 3 (25 %), 19A (18,1 %) a 19F (15,9 %), v roku 2006 sa zvýšil počet kmeňov sérotypu 23F (29,5 %) a 14 (24,5 %). V roku 2009 boli najčastejšie sérotypy 23F (28 %) a 19F (22,7 %).

Je sledovaná zmena v počte kmeňov pneumokokov sérotypu 14, nositeľa multirezistencie na antibiotiká pri pneumokokoch za sérotypy 23F, 19F. Výskyt sérotypu 19A je pomerne sta-

bilný v sledovaných obdobiach, v roku 1999 bol potvrdený pri 18,1 % pneumokokoch, v roku 2006 pri 11,1 % a v roku 2009 pri 10,7 % izolovaných kmeňov (tabuľka 3).

Zastúpenie v konjugovaných vakcínach bolo rovnaké pre 7-valentnú a 10-valentnú konjugovanú vakcínu, 65,8 % v roku 1999, 88,5 % v roku 2006 a 70,7 % v roku 2009 vzhľadom na to, že neboli potvrdené sérotypy 1, 5 a 7F, ktoré sú zahrnuté v 10-valentnej konjugovanej vakcíne. Zastúpenie v 13-valentnej konjugovanej vakcíne bolo 80,6 % v roku 1999, 93,4 % v roku 2006 a 89,3 % v roku 2009 (tabuľka 4, graf 3).

Diskusia

Pneumokoky sú stredobodom celosvetového záujmu nielen ako významný pôvodca bakteriálnych infekcií u ľudí, ale v ostatných rokoch aj ako patogén s neobvykle rýchle sa šíriacou rezistenciou na antibiotiká, s významnými geografickými a regionálnymi rozdielmi. *Streptococcus pneumoniae* je častou príčinou infekcií hlavne u detí a u starších pacientov. Pneumokokové infekcie sú predovšetkým endogénneho pôvodu, a to hlavne u pacientov s lokálnou alebo systémovou poruchou imunity, chronickými infekciami dýchacích orgánov, po opakovanej antibiotickej liečbe a opakovanej hospitalizácii. Pneumokoky zapríčiňujú infekcie na predisponovanom teréne, často im predchádza vírusové ochorenie dýchacích orgánov.

Rezistencia kmeňov *S. pneumoniae* má dynamický charakter. Aj keď v niektorých štátoch stúpa rezistencia na penicilín, vo väčšine krajín je rezistencia stabilizovaná na rovnakej úrovni, prípadne je zaznamenaný jej mierny pokles. Na druhej strane stúpa rezistencia pneumokokov na makrolidy. Bol potvrdený vzostup rezistencie kmeňov *S. pneumoniae* na makrolidy v Španielsku a Francúzsku, graf 4 dokumentuje podobnú situáciu v Slovenskej republike (7).

V Slovenskej republike je výskyt kmeňov pneumokokov rezistentných na penicilín a ďalšie antibiotiká vo fyziologicky sterilných tekutinách popisovaný od roku 1983 (11). V súčasnosti je rezistencia pneumokokov na penicilín v Slovenskej republike popísaná pri otitídach, z izolovaných kmeňov pneumokokov bolo v ostatnej štúdii 38,1 % necitlivých kmeňov na penicilín, 40,9 % kmeňov vykazovalo rezistenciu na makrolidové antibiotiká. Vyššia rezistencia je popísaná aj pri kmeňoch izolovaných z fyziologicky sterilných tekutín. Sledovaný je výskyt sérotypov pneumokokov pri otitídach a invazívnych infekciách s dominanciou sérotypov 14, 19A a 6A v detskom veku, zatiaľ čo vo vekovej skupine nad 65 rokov bolo potvrdené rozsiahlejšie spektrum sérotypov. Vyššia prevalencia na

Tabuľka 2. Rezistencia *S. pneumoniae* na vybrané antibiotiká v rokoch 1999, 2006 a 2009.

	1999 n = 72	2006 n = 61	2009 n = 75
PEN – S	64,1	49,2	62,0
PEN – I	14,6	37,7	28,2
PEN – R	21,3	13,1	9,9
AMX – R	25,0	11,0	7,0
MAK – R	64,1	47,5	40,9
Vysvetlivky: AMX – amoxicilín MAK – makrolidy PEN – penicilín			

Tabuľka 3. Zastúpenie sérotypov nachádzajúcich sa v konjugovaných pneumokokových vakcínach (%) pri kmeňoch pneumokokov zapríčiňujúcich AOM v rokoch 1999, 2006 a 2009

Sérotyp	1999 (n 72)	2006 (n 61)	2009 (n 75)
4	0	4,9 %	2,7 %
6B	0	4,9 %	0
9V	2,8 %	8,2 %	0
14	0	24,6 %	13,3 %
18C	0	13,1 %	4,0 %
19F	15,9 %	3,3 %	22,7 %
23F	0	29,5 %	28,0 %
1	0	0	0
5	0	0	0
7F	0	0	0
3	25,0 %	4,9 %	8,0 %
6A	4,2 %	0	0
19A	18,1 %	0	8,0 %

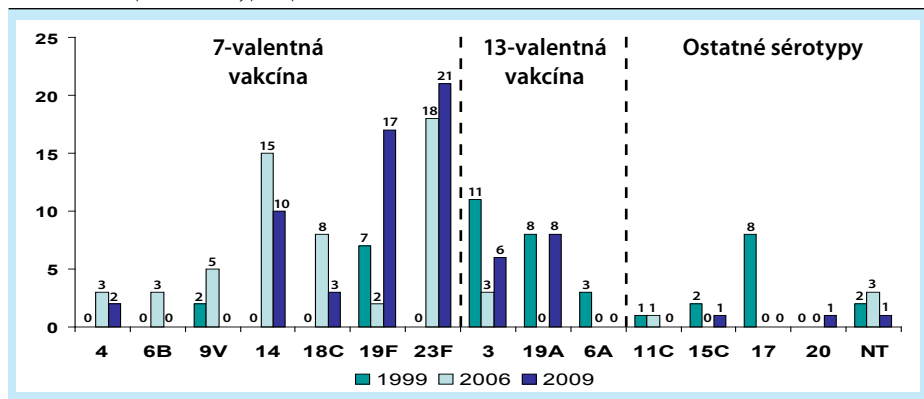
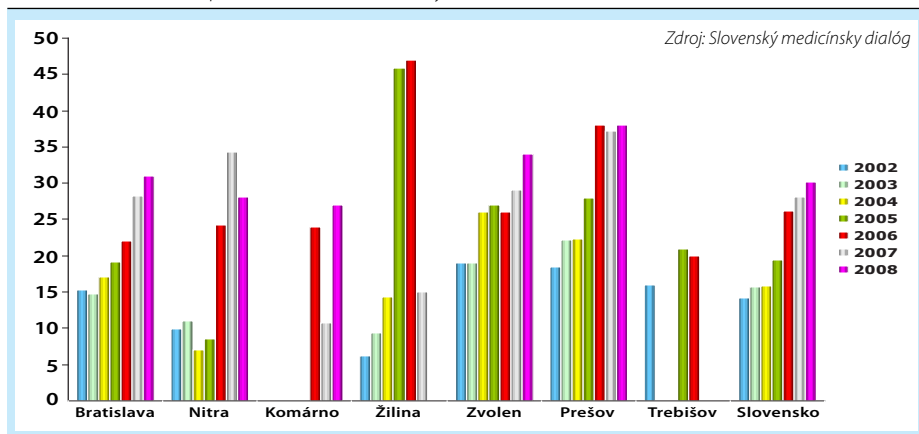
Tabuľka 4. Sérotypové pokrytie (%) konjugovaných pneumokokových vakcín pri AOM v rokoch 1999, 2006 a 2009

	1999 (n 72)	2006 (n 61)	2009 (n 75)
Zastúpenie v PCV7	65,8 %	88,5 %	70,7 %
Zastúpenie v PCV10	65,8 %	88,5 %	70,7 %
Zastúpenie v PCV13	80,6 %	93,4 %	89,3 %

penicilín rezistentných pneumokokov v Slovenskej republike je daná do súvislosti aj s rozšírením na penicilín rezistentného klonu sérotypu 14. Je známe, že rezistencia pneumokokov je naviazaná na niektoré sérotypy, príkladom je vzťah multirezistencie a sérotypu 14. Historicky prvý rezistentný kmeň sérotypu 14 z punktu hrudníka a z krvi bol izolovaný v roku 1983 práve na Slovensku, v Martine u dieťaťa s empyémom hrudníka (11). Aj v súčasnosti je v Slovenskej republike sérotyp 14 jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich sérotypov vo fyziologicky sterilných tekutinách a v stredoušných tekutinách, je príčinou zvýšenej rezistencie pneumokokov na antibiotiká pri závažných ochoreniach predovšetkým v detskom veku. Zastúpenie sérotypov izolovaných pneumokokov pri AOM v Slovenskej republike potvrdzuje vzťah šírenia určitých klonov s výskytom rezistencie na

antibiotiká. Všetky kmene s vysokou rezistenciou na penicilín patrili do sérologickej skupiny 14.

Výsledky štúdie mikrobiologickej a klinickej analýzy akútneho zápalu stredného ucha potvrdili dominantné postavenie pneumokokov pri akútnom zápale stredného ucha u detí a vyššiu rezistenciu izolovaných pneumokokov na penicilín a makrolidy. S prihliadnutím na skutočnosť, že v rokoch 1999, 2006 a 2009 bolo 21,3 %, resp. 13,1 %, resp. 9,9 % pneumokokov rezistentných s MIC penicilínu viac ako 2 mg/l, čo v klinickej praxi znamená, že pravdepodobne nie je účinný ani vysoko dávkovaný amoxicilín, nastáva problém s výberom účinnej iniciálnej antibiotickej liečby najmä v pediatrickej ambulantnej praxi (5, 9). Na makrolidy bolo rezistentných 64,1 %, 47,5 %, resp. 40,9 % pneumokokov, čo ďalej komplikuje účinnú terapiu pacientov s alergiou na

Graf 3. Zastúpenie sérotypov pri AOM v rokoch 1999, 2006 a 2009**Graf 4.** Rezistencia *S. pneumoniae* na makrolidy (%) v rokoch 2002 – 2008

betalaktámové antibiotiká uvedenou v zdravotnej dokumentácii dieťaťa.

Pneumokokové infekcie, ktoré vyvolali citlivé kmene, majú byť liečené penicilínovými antibiotikami (5, 9). Farmakodynamické a farmakokinetické štúdie preferujú pre terapiu pneumokokovej infekcie aminopenicilíny, ktoré pri vysokom dávkovaní inhibujú pneumokoky so zníženou citlivosťou na penicilín. Pacienti s alergiou na penicilíny alebo cefalosporíny pri nekomplikovanom, ľahšom priebehu pneumokokovej infekcie môžu byť liečení makrolidovým antibiotikom, pri život ohrozujúcom priebehu infekcie vankomycínom. Hlavné preskripcia amoxicilínu v dostatočne vysokých dávkach (75 – 90 mg/kg/deň) v ambulantnej praxi pri diagnóze otitis media acuta je principiálnym faktorom nielen účinnej liečby AOM, ale aj možnosťou ako znížiť počet komplikácií ako sú meningitída a sepsa.

Cesty k riešeniu závažného problému pneumokokových ochorení nie sú jednoduché, tými hlavnými je zmena súčasných preskripčných návykov s následným znížením spotreby (prudent use) antibiotík so súčasnou prevenciou, ktorá sa bude opierať o efektívne využívanie dostupných vakcín (4, 12).

Záver

Sledovanie zastúpenia sérotypov kmeňov pneumokokov rezistentných na penicilín a re-

zistentných na makrolidy sú zhodné, väčšinou sú to kmene s duálnou rezistenciou na penicilín a makrolidy. Sú sledované zmeny sérotypov v čase, sérotyp 14 s MIC penicilínu > 2 mg/l bol pri AOM nahradený menej rezistentnými sérotypmi 23F a 19F. Zmena sérotypov penicilín necitlivých pneumokokov s MIC penicilínu > 2 mg/l sa uskutočnila ešte pred zahájením plošnej vakcinácie, je nutné ďalej sledovať zmeny zastúpenia sérotypov po zavedení vakcinácie pneumokokovou konjugovanou vakcínou (10). Vzhľadom na možné posuny v zastúpení sérotypov pneumokokov je dôležité sledovať efekt vakcinácie na výskyt závažných pneumokokových infekcií.

Je potrebné ovplyvniť kvantitu a kvalitu antibiotík predpisovaných predovšetkým v ambulantnej praxi, obmedziť zbytočnú spotrebu antibiotík, preferovať lieky voľby (penicilín G, amoxicilín) v príslušných dávkach a intervaloch.

Je zrejme, že problematika pneumokokových infekcií v Slovenskej republike ostáva naďalej závažným problémom, ktorý vyžaduje maximálne úsilie pri jej riešení. Je potrebné vyzdvihnúť skutočnosť, že sa podarilo v niekoľkých štúdiách v Slovenskej republike zorganizovať pomerne širokú interdisciplinárnu spoluprácu, príkladom je aj štúdia sledovania AOM v detskom veku.

V štúdiách hodnotené zastúpenie sérotypov v súčasnosti dostupných konjugovaných vak-

cínach podporuje rozhodnutie o využití týchto vakcín v plošnej imunizácii detí do 2 rokov veku.

V štúdiách spolupracovali:

Peter Babnic, Iveta Fandáková, Janka Jakubíková, Renáta Karnisová, Romana Končeková, Jana Krokošová, Lýdia Kuviková, Suzana Litavská, Elena Nováková, Peter Ťavoda, Ildikó Preščáková, Anna Purgelová, Eva Siakelová, Eva Sinajová, Zuzana Somorová, Nataša Šályová, Eva Šabatová, Jana Teslíková, Zuzana Szovenyiová.

Literatúra

1. American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113(5): 1451–65.
2. Corbeel L. Pneumococcal meningitis and otitis media. Eur J Pediatr 2006; 165: 283–284.
3. Dluholucký S, Frčová B, Kráľinská I, Purgelová A. Charakteristiky akútnej otitis media vyžadujúcej hospitalizáciu u malých detí. Pediatr. prax 2008; 1: 40–43.
4. Felix F, Gomes GA, Cabral GA, Cordeiro JR, Tomita S. The role of new vaccines in the prevention of otitis media. Braz. J. Otorhinolaryngol 2008; 74(4): 613–616.
5. Hoza J, Jindrák V, Marešová V, Nyč O, Sechser T, Suchopár J, Švihovec J, Urbášková P. Konsenzus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika. Praktický Lékař 2002; 82: 247–306.
6. Hupková H, Urbančíková I, Bazárová K, et al. Two cases of severe invasive infections in children caused by serotype 14 Streptococcus pneumoniae. Folia Microbiol 2009; 54(6): 563–565.
7. Hupková H, Gežo M, Hroncová D, et al. Slovenský medicínsky dialóg. Občianske združenie Zdravé mesto 2010. ISBN 978-80-224-1139-4.
8. Jakubíková J, Hupková H, Trupl J, et al. Incidencia Streptococcus pneumoniae v etiológii akútnych zápalov stredného ucha u detí na Slovensku. Pediatr 2008; 2: 115–118.
9. Kolektív autorov. Zásady racionálnej antibiotickej liečby respiračných infekcií. IV. prepracované vydanie. Bratislava: Mediforum 2006.
10. Linares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a 30-year period. Clinical Microbiology and Infection 2010; 16: 402–410.
11. Moravčík P, Čechová A, et al. Izolácia multirezistentných pneumokokov z klinického materiálu. Bratisl Lek Listy 1983; 2: 176–183.
12. Pavlovčinová G, Jakubíková J, Hromadková P, et al. Severe acute otitis media in children. Bratisl Lek Listy 2008; 109(5): 204–209.
13. Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-See prescription for the treatment of acute otitis media. JAMA 2006; 296: 1235–1241.
14. Reichler M, Rakovsky J, Sobotova A, et al. Multiple antimicrobial resistance of pneumococci in children with otitis media, bacteremia and meningitis in Slovakia. J Infect Dis 1995; 171: 1491–1496.
15. Varon E, Mainardi JL, Guttman L. Streptococcus pneumoniae: still a major pathogen. Clinical Microbiology and Infection 2010; 16: 401.
16. Dostupné na www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICcephalosporins_v2.htm.

doc. MUDr. Helena Hupková, PhD.
Mikrobiologický ústav LF a UNB,
Lekárska fakulta UK
Saskinova 4, 821 08 Bratislava
helena.hupkova@fmed.uniba.sk



Vplyv vakcinácie konjugovanou vakcínou PCV7 na výskyt akútneho zápalu stredného ucha u detí do 2. roku života

prof. MUDr. Janka Jakubíková, CSc., MUDr. Matúš Mačaj

Detská otorinolaryngologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Akútny zápal stredného ucha (AOM) je jedno z veľmi častých ochorení u detí s vrcholom výskytu vo veku 6 – 18 mesiacov. V práci sa uvádza vplyv vakcinácie PCV7 na výskyt akútneho zápalu stredného ucha u detí do 2 rokov života, a to porovnaním počtu hospitalizovaných a ambulantne liečených detí pre AOM pred zavedením vakcinácie a po povinnom očkovaní. V štúdiu sa potvrdil efekt vakcinácie znížením počtu detí s AOM do 2 rokov života v ambulancii o 46,3 % a znížením počtu ťažkých zápalov stredného ucha, ktoré vyžadovali hospitalizáciu, o 42,8 %. Z výsledkov práce sa dokázalo, že akútny zápal stredného ucha je ochorenie, ktorému sa dá predchádzať vakcináciou.

Kľúčové slová: akútna otitis media, vakcína PCV7, efekt u detí.

Effect of pneumococcal conjugate vaccine PCV7 to incidence of acute otitis media in children under the 2 years old

Acute otitis media (AOM) is one of the very common diseases in children, with peak of incidence at the age from 6 to 18 months. In the present study are evaluated the influence of vaccination with PCV7 to incidence of acute otitis media in children under the 2 years of age, comparing the number of hospitalized and ambulatory treated children with AOM before and after obligatory vaccination. In the present study were demonstrated effect of vaccination in children in the age of < 2 years, decrease in ambulatory AOM 46,3 % and decrease the number of severe AOM which required hospitalization 42,8 %. These results confirmed that acute otitis media is preventable diseases by vaccination.

Key words: acute otitis media, vaccine PCV7, effect in children.

Pediatr. prax. Supl. 2010; 11 (Supl. 3): 12–14

Úvod

Akútny zápal stredného ucha (AOM) je jedno z veľmi častých ochorení u detí s vrcholom výskytu vo veku 6 – 18 mesiacov (4). Najčastejším vyvolávateľom baktériovej akútnej otitídy je *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok). Pneumokokové otitídy sú väčšinou ťažké zápaly, rezistentné na antibiotickú liečbu s tvorbou granulácií a s komplikáciami vyžadujúcimi chirurgickú liečbu. V prevencii pneumokokových zápalov u najmenších detí je vhodná vakcinácia konjugovanou pneumokokovou vakcínou. Na Slovensku sa začala používať konjugovaná vakcína PCV7 (Prevenar) v roku 2006. V roku 2008, kedy došlo k výraznému hradeniu vakcíny PCV7 zdravotnými poisťovňami, bolo vakcinovaných takmer 70 % detí do 2 rokov veku. Od 1. 1. 2009 je vakcína PCV7 zaradená do povinného očkovania.

Cieľom práce je vyhodnotiť vplyv vakcinácie PCV7 na výskyt akútneho zápalu stredného ucha u detí do 2 rokov života, a to porovnaním počtu hospitalizovaných (hospitalizovaných v rokoch 2005 – 2006 a v rokoch 2009 – 2010) a ambulantne liečených detí pre AOM pred zavedením vakcinácie a po povinnom očkovaní (v roku 2006 a v roku 2009).

Materiál a metodika

Klinická štúdia sa skladá z dvoch častí:

1. a) V prospektívnej štúdiu za obdobie 1 roka po povinnej vakcinácii PCV7 (od 1. júna

2009 do 31. mája 2010) sme hodnotili u hospitalizovaných detí s akútnou otitis media na Detskej ORL klinike parametre: vek detí, incidenciu u detí do 2 rokov života, či bolo dieťa očkované PCV7 (Prevenar), výskyt patogénov podľa kultivačného vyšetrenia obsahu zo stredného ucha, pri *S. pneumoniae* sa štandardne vykonávala sérotypizácia v Mikrobiologickom laboratóriu HPL, Bratislava.

Do štúdie boli zaradené hospitalizované deti, ktoré mali klinicky vysoké zápalové parametre, boli neúspešne liečené na ambulancii a otoskopicky bola blana bubienka červená, vyklenutá alebo presvitla hnis. Počas hospitalizácie deti dostávali antibiotiká parenterálne a v celkovej anestézii sa urobila paracentéza s odsatím hnisu na kultivačné vyšetrenie, prípadne bola zavedená ventilačná trubička.

- b) Výsledky tejto štúdie sme porovnali s našou štúdiou pred zavedením vakcinácie Prevenarom (v rokoch 2005 – 2006), ktorých výsledky sú publikované v Bratisl. Lek. Listoch (6).
2. V ambulanciách Detskej ORL kliniky sme vyhodnotili za obdobie 1 roka pred vakcináciou PCV7 (rok 2006) a po povinnom očkovaní (rok 2009) celkový počet vyšetrených

detí a počet detí do 2 rokov života, ktoré boli liečené pre akútny zápal stredného ucha.

Výsledky

1. a) Za obdobie jedného roka po povinnej vakcinácii PCV7 bolo hospitalizovaných 19 detí s akútnym zápalom stredného ucha, z toho jedno dieťa pre otogénnu meningitídu (*S. pneumoniae*, sérotyp 19A) bolo hospitalizované na oddelení ARO DFNSP. Deti boli vo veku 8 mesiacov až 7 rokov (tabuľka 1), do 2 rokov života 26,3 %, s prevalenciou u chlapcov (13 : 6).

Tabuľka 1. Vekové rozdelenie u pacientov hospitalizovaných kvôli AOM po zavedení povinnej vakcinácie PCV7 (obdobie 1. 6. 2009 – 31. 5. 2010)

Vek detí	Počet hospitalizovaných detí
0 – 24 mesiacov	5 detí (26,3 %)
2 – 3 roky	7 detí (36,9 %)
3 – 4 roky	4 deti (21,0 %)
5 – 7 rokov	3 deti (15,8 %)
Celkom	19 detí (100 %)

Najčastejším patogénom bol *S. pneumoniae* u 11 detí (57,9 %), z nich sérotypy 19A, 6A a 3, ktoré neobsahuje vakcína PCV7, u 6 detí (54,5 %). Deti do 2 rokov života boli očkované Prevenarom, okrem dvoch, ktoré

Tabuľka 2. Rozbor pacientov hospitalizovaných s AOM po zavedení povinnej vakcinácie PCV7 (obdobie 1. 6. 2009 – 31. 5. 2010)

Por. č.	Vek	Kultivačný nález	Sérotyp SP	Vakcína PCV 7
1.	18 mesiacov	<i>S. pneumoniae</i> (SP)	19A	áno PCV7
2.	8 mesiacov	SP	19A	nie (stále choré)
3.	11 mesiacov	SP	19A	nie (reakcia na TBC vakcínu)
4.	2,5 roka	SP	19A	áno PCV7
5.	26 mesiacov	SP	6A	nie
6.	3 roky	SP	6B	nie
7.	4 roky	SP	23F	nie
8.	4 roky (meningitis)	SP	19A	nie
9.	6 rokov (Kanadan)	SP	22F	áno PCV7
10.	6 rokov	SP	19F	nie
11.	18 mesiacov	SP	3	áno PCV7
12.	35 mesiacov	sterilné pôdy		nie
13.	34 mesiacov	<i>Streptococcus pyogenes</i>		nie
14.	26 mesiacov	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		nie
15.	7 rokov	<i>Streptococcus pyogenes</i>		nie
16.	3,5 roka	<i>Haemophilus influenzae</i>		áno PCV7
17.	20 mesiacov	<i>Haemophilus influenzae</i>		nie
18.	25 mesiacov	<i>Proteus mirabilis</i>		nie
19.	4 roky	sterilné pôdy		nie

Tabuľka 3. Počet detí do 2 rokov života liečených pre AOM na ambulanciách Detskej ORL kliniky

Počet detí	rok 2006	rok 2009	Rozdiel
Počet detí s AOM (vek ≤ 2 roky)	119	64	-46,3 %
Celkový počet vyšetrených detí na ambulanciách ORL kliniky	17 215	20 478	
Podiel detí s AOM (vek ≤ 2 roky) na celkovom počte vyšetrených detí	0,69 %	0,31 %	-55,2 %

zo zdravotných dôvodov nemohli byť očkované. Z piatich detí do 2 rokov bol v štyroch prípadoch zistený *S. pneumoniae*, avšak boli to sérotypy, ktoré nie sú vo vakcíne PCV7, jedno dieťa malo príčinu AOM *H. influenzae*. Z celkového počtu 19 detí hospitalizovaných kvôli AOM bolo 5 detí, ktoré boli očkované PCV 7, príčinou AOM boli iné sérotypy (19A a 3) a u jedného *H. influenzae* (tabuľka 2).

b) Pred vakcináciou Prevenarom (v rokoch 2005 – 2006) bolo na našej klinike hospitalizovaných 46 % detí vo veku do dvoch rokov pre akútny zápal stredného ucha (6), po vakcinácii (v rokoch 2009 – 2010) 26,3 % (tabuľka 1). Porovnaním výskytu ťažkých zápalov stredného ucha u detí do dvoch rokov života vyžadujúcich hospitalizáciu pred a po vakcinácii Prevenarom sme zaznamenali výrazný pokles o 42,8 %.

2. Za obdobie 1 roka (rok 2006) pred očkovaním PCV7 sme na ambulanciách Detskej ORL klini-

ky vyšetřili a liečili 17 215 detí, z nich 119 detí do dvoch rokov života sme liečili pre akútny zápal stredného ucha. Po zavedení povinnej vakcinácie PCV7 sme za 1 rok (2009) liečili len 64 detí do dvoch rokov života pre akútnu otitídu. Porovnaním výskytu akútnych otitíd u detí do dvoch rokov života, ktoré sme liečili pre akútnu otitídu v ambulanciách pred a po vakcinácii, sa ukázal výrazný pokles výskytu AOM (o 46,3 % menej, tabuľka 3).

Diskusia

Akútne zápaly stredného ucha sa vyskytujú veľmi často u najmenších detí. Spočiatku sú vyvolané vírusovou infekciou a u viac ako 50 % detí následne vzniká baktériový zápal stredného ucha. Akútne otitídy sa vyskytujú až v 80 % u detí do 4. – 5. roku života s vrcholom výskytu do 2 rokov života (4). *S. pneumoniae* je príčinou až 60 – 70 % akútnych otitíd (7) a je príčinou ťažkých zápalov a komplikácií v dôsledku jeho

rezistencie na antibiotiká (1, 3, 4, 6). Viaceré štúdie pred zavedením vakcinácie PCV7 dokázali, že *S. pneumoniae* bol najčastejšou príčinou AOM (2, 4). Zhou a spol. potvrdili efekt vakcinácie PCV7 znížením návštev u lekára pre AOM u detí do 2 rokov veku o 42,8 % (8). V našej štúdii sa potvrdil efekt vakcinácie znížením počtu detí s AOM do 2 rokov života v ambulancii o 46,3 % a znížením počtu ťažkých zápalov stredného ucha, ktoré vyžadovali hospitalizáciu, o 42,8 %.

Je známe, že vakcinácia zmenila spektrum sérotypov, ktoré sú príčinou AOM nielen u očkovaných, ale aj neočkovaných detí, čo sa potvrdilo v mnohých zahraničných a aj v našich klinických štúdiách (3, 5, 7).

V mnohých krajinách sa používa v prevencii proti pneumokokom PCV7 (obsahuje sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Postupne sa v rámci Národných imunizačných programov (na Slovensku od 1. 7. 2010) prechádza na Prevenar 13 (má navyše sérotypy 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A).

V posledných rokoch bol na našej klinike zaznamenaný nárast počtu prípadov hospitalizácií detí pre AOM. Kým v priebehu 2 rokov 2005 – 2006 sme hospitalizovali 76 detí kvôli AOM (priemer 38 prípadov ročne), v roku 2007 v dôsledku vysokej rezistencie *S. pneumoniae* na antibiotiká to bolo už 57 detí (obdobie 1. 4. 2007 – 31. 3. 2008). Vakcinácia PCV7 sa v ambulanciách pediátrův v tomto období realizovala len veľmi sporadicky (3, 6). Efekt očkovania v roku 2008 (70 % detí ≤ 2 rokov veku bolo zaočkovaných PCV7) a povinná vakcinácia od 1. 1. 2009 znížili výskyt ťažkých AOM vyžadujúcich hospitalizáciu (1. 4. 2008 – 31. 3. 2009, 39 detí) o 31 % (3). Najvýraznejšie sa ukázal efekt očkovania v tejto štúdii v druhom roku rutínnej vakcinácie proti pneumokokom, kedy poklesol počet hospitalizovaných detí s AOM na 19 prípadov (pokles o 50 % oproti roku 2008). Ešte stále bol najčastejším patogénom *S. pneumoniae* u 11 detí (57,9 %). Pneumokokové otitídy sa vyskytovali u detí, ktoré jednak boli očkované (u týchto detí sa vyskytovali sérotypy 19A, 3 a 22F, ktoré neobsahuje vakcína PCV7) alebo išlo o deti, ktoré neboli očkované. Otitídy spôsobené sérotypmi 19A, 6A a 3 (ktoré boli pridané do 13-valentnej pneumokokovej konjugovanej vakcíny) tvorili 54,5 % zo všetkých prípadov pneumokokových AOM.

Záver

Z výsledkov štúdie sa ukázalo, že pneumokokové konjugované vakcíny majú potenciál znížiť počet zápalov stredného ucha, tým aj znížiť spotrebu antibiotík a tým prispieť k zníženiu rezistencie baktérií na antibiotiká. Rozšírenie

spektra sérotypov vo vakcíne Prevenar zo 7 na 13 je predpokladom pre ďalšie zníženie výskytu nielen pneumokokových otitíd, ale aj závažných komplikácií u detí. Z našich výsledkov sa potvrdzuje, že akútny zápal stredného ucha je ochorenie, ktorému sa dá predchádzať vakcináciou.

Literatúra

1. Dluholucký S, Frčová B, Králinská I, Purgeľová A. Charakteristiky akútnej otitis media vyžadujúcej hospitalizáciu u malých detí. *Pediatr. prax* 2008; 1: 40–43.
2. Jakubíková J, Hupková H, Trupl J, Pavlovčinová G. Incidencia *Streptococcus pneumoniae* v etiológii akútnej otitis media u detí na Slovensku. *Pediatrics (Bratisl)* 2008; 3: 115–118.
3. Jakubíková J, Perďochová Ľ. Otitídy spôsobené sérotypmi *S. pneumoniae* po zavedení vakcinácie PCV7 (7-valentnou konjugovanou pneumokokovou vakcínou). *Pediatrics (Bratisl)* 2009; 4: 263–266.
4. Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 823–832.
5. Mackenzie GA, Carapetis JR, Leach AJ, Morris PS. Pneumococcal vaccination and otitis media in Australian Aboriginal infants: comparison of two cohorts before and after introduction of vaccination. *BMC Pediatrics* 2009; 9: 14. doi: 10.1186/1471-2431-9-14. Dostupné aj na [www: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/9/14>](http://www.biomedcentral.com/1471-2431/9/14).
6. Pavlovčinová G, Jakubíková J, Hromádková P, Mohammed E. Severe acute otitis media in children. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109: 204–209.
7. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: Potential implications for pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2009; 27: 3802–3810.

tes causing otitis media in children: Potential implications for pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2009; 27: 3802–3810.

8. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti P. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in United States, 1997–2004. *Pediatrics* 2008; 121: 253–259.

prof. MUDr. Janka Jakubíková, CSc.

Detská ORL klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
jakubikova@dfnsp.sk



Epidemiologické aspekty výskytu invazívnych pneumokokových infekcií a dopad celoplošného očkovania detí proti pneumokokom na Slovensku

MUDr. Mária Avdičová, PhD.¹, Mgr. Katarína Francisciiová¹,
doc. MUDr. Cyril Klement, CSc.¹, MUDr. Alžbeta Donovalová²

¹ Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici

² Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Rožňave

Invazívne pneumokokové infekcie (IPI) predstavujú dlhodobu tak zdravotný, ako aj ekonomický problém. Ohrozené sú nimi najmä deti do 5 rokov veku a starší dospelí. IPI sú sprevádzané vysokou úmrtnosťou, ktorá v priemere predstavuje hodnotu 11,5 %, u 0-ročných detí až 22,5 %. Okrem závažného dopadu IPI na zdravie populácie sa do popredia dostáva aj problém narastajúcej rezistencie pneumokokov na antibiotiká (ATB). Zavedenie pravidelného očkovania dočiat proti pneumokokom predstavuje vhodné preventívne opatrenie zamerané na zníženie incidence IPI a tým nepriamo aj ovplyvnenie rezistencie na ATB. Už po jednoročnom používaní 7-valentnej vakcíny proti pneumokokom u dočiat došlo k významnému zníženiu chorobnosti u 0-ročných detí zo 4,4 na 0,9/100 000 detí, čiže 5-násobne. Hodnotenie efektivity očkovania si bude vyžadovať zavedenie posilnenej surveillance IPI, jej dlhodobú realizáciu zahŕňajúcu i skvalitnenie laboratórnej diagnostiky pneumokokov vrátane ich sérotypizácie.

Kľúčové slová: invazívne pneumokokové infekcie, surveillance, incidencia, úmrtnosť, očkovanie.

Epidemiological aspects of invasive pneumococcal diseases and the impact of wide national vaccination of children against pneumococci in Slovakia

Invasive pneumococcal diseases (IPD) represents significant public health as well as economic issue. Children under the age of 5 years and the elderly are in threat predominantly. Fatality of IPD is very high, 11,5 % in all age groups, 22,5 % in children under the age of 1 year. The increasing antibiotic resistance of pneumococci is very serious problem as well as health impact of IPD on the population. Regular vaccination of children against pneumococci represents suitable preventive measure how to decrease incidence of IPD and to influence ATB resistance indirectly. After 1 year vaccination programme by use of 7-valent pneumococcal vaccine with national coverage was possible to follow significant decreasing the incidence of IPD in children under 1 year from 4,4/100 000 to 0,9/100 000, it means 5 times decreasing. The evaluation of vaccination will require to improve surveillance IPD from long term view as well as of laboratory diagnostic including serotyping of pneumococci strains.

Key words: invasive pneumococcal diseases, surveillance, incidence, morbidity, vaccination.

Pediatr. prax. Supl. 2010; 11 (Supl. 3): 15–18

Úvod

Invazívne i neinvazívne pneumokokové infekcie u detí predstavujú závažný verejno-zdravotnícky problém. *Streptococcus pneumoniae* (S.P.) je častou príčinou bakteriálnej pneumónie, meningitídy a sepsy. Odhaduje sa, že ročne umrie na následky týchto ochorení na celom svete približne milión detí. Medzi bežné ochorenia s menej závažnými klinickými príznakmi infekcie patrí otitis media, sinusitis a bronchitis. Ochorenia spôsobené S.P. majú okrem závažného klinického dopadu na zdravie detí aj výrazný ekonomický dosah vzhľadom na náklady spojené s liečbou. Okrem toho sa pneumokokové infekcie týkajú aj starších osôb. Choré deti a nosiči bývajú totiž závažným a často jediným prameňom nákazy pre staršie osoby žijúce v spoločnej domácnosti s deťmi. Pre ochranu dospelých je už dlhšie k dispozícii bezpečná a účinná polysacharidová vakcína pokrývajúca 23, t.j. cca 90 % najčastejších sérologických pô-

vodcov invazívnych pneumokokových infekcií v rozvinutých krajinách. Použitie tejto vakcíny je však limitované, podobne ako pri iných vakcínach typu kapsulárnych polysacharidových vakcín. Tento druh vakcíny je nedostatočne imunogénny u malých detí a imunodeficientných osôb. Tento fakt, ako aj narastajúci výskyt kmeňov S.P. rezistentných na antibiotiká viedol k snahám vyvinúť účinnejšiu vakcínu pre dočiat a malé deti. Táto snaha vyústila k príprave a v roku 2000 k uvedeniu na trh 7-valentnej pneumokokovej konjugovanej vakcíny. Táto bola v Európskej únii licencovaná v roku 2001. Vakcína pokrýva 80 – 89 % kmeňov S.P., ktoré sa podieľajú na vzniku invazívnych pneumokokových infekcií u detí (11).

Surveillance invazívnych pneumokokových infekcií

Invazívne pneumokokové infekcie patria do skupiny nákaz podliehajúcich v zmysle záko-

na NR SR č. 355/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia, Prílohy č. 5, povinnému hláseniu (12). Sú hlásené vo veľkej skupine bakteriálnych meningitíd (G 00 podľa MKCH a A 40), kde sa rozlišujú 4. premennou (G 00.1 – pneumokoková meningitída, A 40.3 – sepsa spôsobená S.P.). Za nákazy s vysokou dôležitosťou sú považované invazívne pneumokokové infekcie aj v krajinách EÚ. Preto boli tieto nákazy zaradené v zmysle rozhodnutia Európskej komisie medzi 50 nákaz, ktoré sú hlásené do Európskeho systému surveillance (The European Surveillance System – TESS-y) v rámci ECDC. Pre hlásenie týchto nákaz je platná štandardná definícia zverejnená v rozhodnutí Smernice 2002/253/ES, ktorým sa stanovujú definície ochorení pre oznamovanie prenosných chorôb do siete Spoločenstva na základe rozhodnutia Európskeho parlamentu a Rady č. 2119/98/ES. Ostatná verzia tohto rozhodnutia je zo dňa 28. 4. 2008 (9).

Pre hlásenie pneumokokových invazívnych infekcií platí nasledovná štandardná definícia:

- **klinické kritériá** – nie sú relevantné pre účely epidemiologického sledovania;
- **laboratórne kritériá** – aspoň jedno z týchto troch kritérií:
 - izolácia *S.P.* z prirodzene sterilného miesta,
 - dôkaz nukleovej kyseliny *S.P.* z prirodzene sterilného miesta,
 - izolácia antigénu *S.P.* z prirodzene sterilného miesta;
- **epidemiologické kritériá** – neuplatňujú sa. Klasifikácia prípadu ochorenia:
 - a) možný prípad ochorenia – neuplatňuje sa;
 - b) pravdepodobný prípad ochorenia – neuplatňuje sa;
 - c) potvrdený prípad ochorenia – každá osoba, ktorá spĺňa laboratórne kritériá.

Surveillance pneumokokových invazívnych infekcií na Slovensku sa vykonáva aktívne epidemiologickým vyšetrovaním v ohnisku nákazy. Je závislá od kvality hlásenia lekárov poskytujúcich zdravotnú starostlivosť, ktorá dlhodobo nie je vyčerpávajúca.

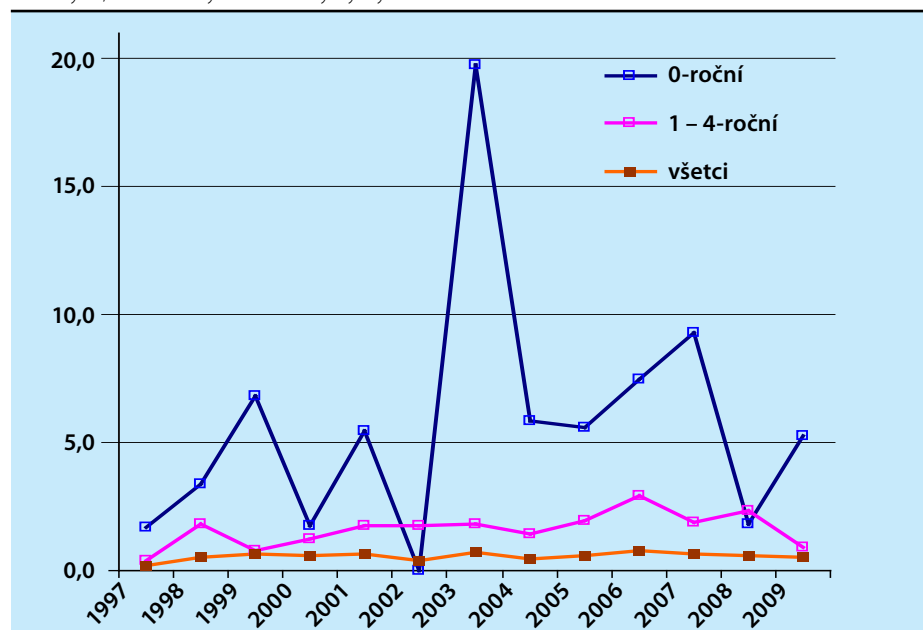
Epidemiologická situácia vo výskyte IPI v SR pred a po zavedení očkovania proti pneumokokom

Epidemiologickú situáciu výskytu invazívnych pneumokokových infekcií možno podrobnejšie analyzovať od roku 1997, kedy bola do systému EPIS zavedená 4. premenná podľa MKCH 10, takže pri analýzach nebolo potrebné veľmi zložito analyzovať výskyt bakteriálnych meningitíd a sepsi podľa zadaného etiologického agens (4).

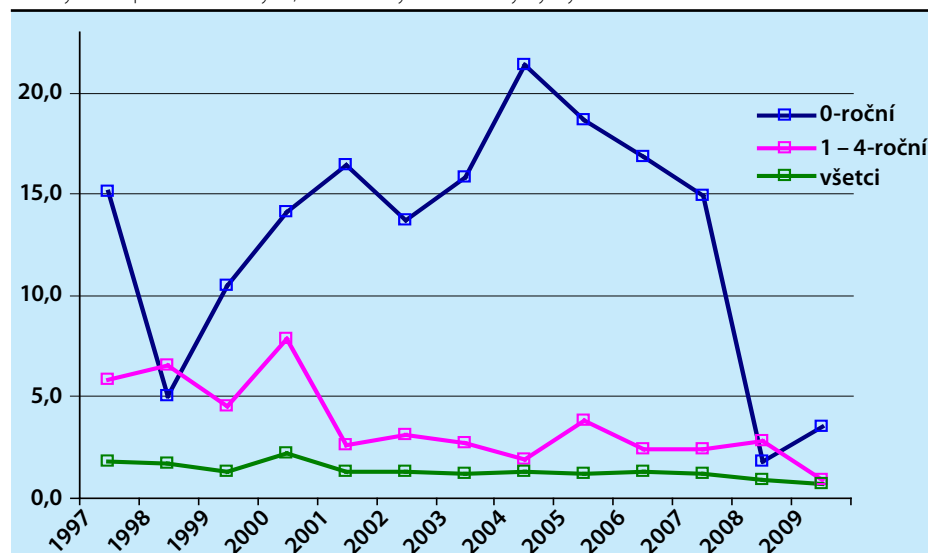
Z hľadiska vekovo-špecifckej chorobnosti bola táto, s výnimkou v roku 2002, najvyššia v skupine 0-ročných detí a 1 – 4-ročných detí. V období pred zavedením celoplošnej vakcinácie, t.j. v rokoch 1997 – 2007 bola priemerná chorobnosť 0-ročných detí 4,4/100 000, po zavedení povinného očkovania klesla na 0,9/100 000, t.j. dochádza takmer k 5-násobnému poklesu. Pokles je štatisticky významný na najvyššej hladine významnosti. Na chorobnosť 1 – 4-ročných detí toto očkovanie nemalo efekt, došlo k nesignifikantnému poklesu chorobnosti, čo zodpovedá faktu, že táto veková skupina nebola ešte celoplošne očkovaná (graf 1).

V skupine bakteriálnych meningitíd predstavujú dlhodobo veľkú časť nákaz bakteriálne meningitídy s neobjasneným etiologickým agens – 50 – 60 % ročne. Teoreticky možno predpokladať, že aj v tejto skupine nákaz sa nachádzajú neidentifikované invazívne pneumokokové infekcie. U 0-ročných detí došlo aj v tejto skupi-

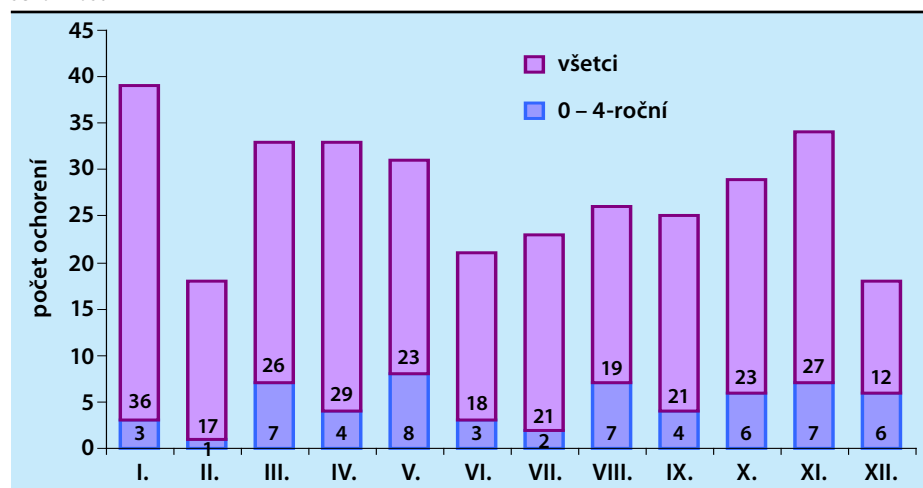
Graf 1. Výskyt pneumokokových invazívnych ochorení za roky 1997 – 2009 vo vekových skupinách 0-ročných, 1 – 4-ročných a celkový výskyt

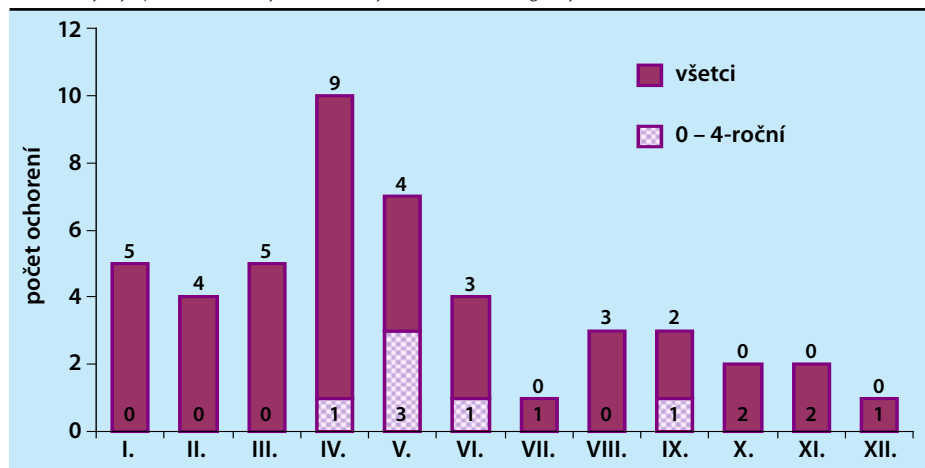
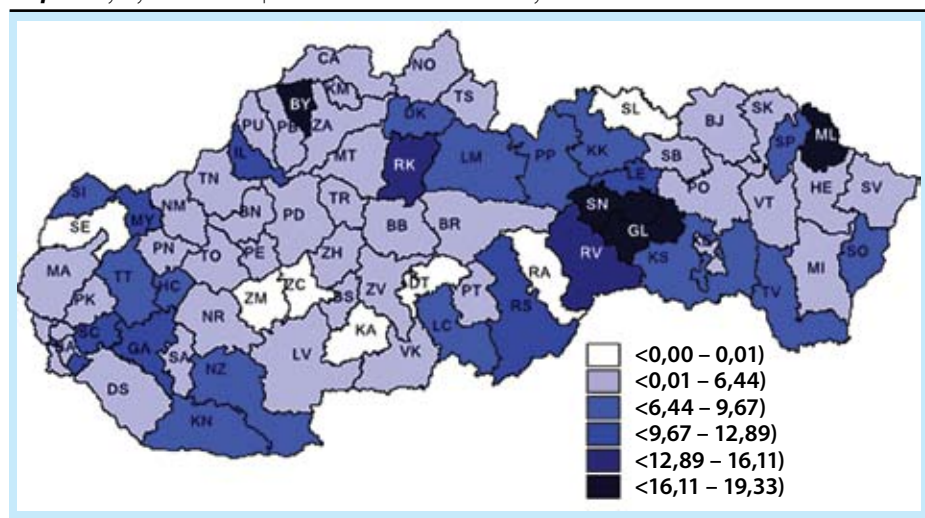


Graf 2. Výskyt nešpecifikovaného bakteriálneho zápalu mozgových blán v rokoch 1997 – 2009 vo vekových skupinách 0-ročných, 1 – 4-ročných a celkový výskyt



Graf 3. Výskyt pneumokokových invazívnych nákaz (meningitíd) v SR v rokoch 1997 – 2007 – sezónnosť



Graf 4. Výskyt pneumokokových invazívnych nákaz (meningitídy) v SR v rokoch 2008 – 2009 – sezónnosť**Mapa 1.** Výskyt G00.1 v SR podľa okresov a miesta nákazy od 1. 1. 1997 do 31. 12. 2009

ne nákaz k poklesu incidence zo 14,8/100 000 na 2,7/100 000 obyvateľov, čo je rovnako 5-násobný pokles ako pri meningitídach vyvolaných *S.P.* Podobný, avšak nesignifikančný pokles sa pozoroval u 1 – 4-ročných detí (graf 2).

Analýza sezónnosti výskytu ochorení poukázala na podobný charakter šírenia ochorenia ako v ostatných krajinách EÚ, t.j. že výskyt ochorení je vyšší v zimných a skorých jarných mesiacoch, v neskorších mesiacoch najmä v lete mierne klesá (graf 3, 4).

V topologickom výskyte IPI neboli za roky 1997 – 2009 zistené významné rozdiely v porovnaní jednotlivých krajov SR. Evidentné sú rozdiely vo výskyte podľa okresov, kde sa incidencia pohybuje od 19,3 po 0/100 000 obyvateľov (mapa 1). Tieto rozdiely sa z epidemiologického hľadiska nepodarilo objasniť (1).

Výskyt ochorení po očkovaní

Vzhľadom na aktívnu surveillanciu IPI bolo pri každom jednotlivom prípade zisťované očkovanie

proti pneumokokom v anamnéze. Do roku 2007, kedy sa vykonávalo len očkovanie malej skupiny rizikových detí podľa indikačného zoznamu, sme ochorenie po očkovaní nezaznamenali. Od roku 2008, kedy bolo možné deti očkovať s relatívne malou finančnou spoluúčasťou rodičov, a v roku 2009, kedy už bežalo celoplošné očkovanie hrazené zo zdravotného poistenia, sme ochorenie u kompletne očkovaného dieťaťa tiež nezaznamenali. V roku 2009 ochoreli 3 deti do jedného roka, ktoré mohli byť vzhľadom na vek očkované, avšak 2 deti neboli očkované vôbec (*casus socialis*) a 1 dieťa bolo očkované čiastočne 2 dávkami, avšak primerane k veku. Toto ochorenie končilo uzdravením bez následkov. Jednalo sa o ochorenie 7-mesačného dieťaťa, kde sa *S.P.* podarilo izolovať z hemokultúry, avšak sérotypizácia nebola vykonaná. Pretože nebolo možné zistiť, ktorý sérotyp *S.P.* spôsobil toto ochorenie, nebolo možné tiež vyhodnotiť, či sa jednalo o kmeň, ktorý je obsiahnutý v 7-valentnej konjugovanej pneumokokovej vakcíne (1, 2, 4).

Počet úmrtí a úmrtnosť na invazívne pneumokokové infekcie

V rokoch 1997 až 2009 ochorelo na IPI celkom 340 osôb, zomrelo 38, úmrtnosť predstavuje 11,2 %. Analýza úmrtnosti u 0-ročných detí preukázala, že za rovnaké obdobie ochorelo celkom 40 detí do jedného roka, z ktorých zomrelo 9, úmrtnosť činí 22,5 %. Úmrtnosť 0-ročných detí sa pohybovala v jednotlivých rokoch od 0 do 100 %. Úmrtnosť detí 1 – 4-ročných je nižšia ako u 0-ročných detí, ale dosahuje až 8,5 % v rozpätí od 0 do 25 % (tabuľka 1).

Epidemiologická situácia vo výskyte invazívnych pneumokokových ochorení v krajinách EÚ

V systéme surveillancie IPI v krajinách EÚ existuje obrovská heterogenita, a to jednak v type surveillancie, v pokrytí, v dostupnosti národných referenčných laboratórií, ako aj v používaní štandardných definícií. V niektorých krajinách EÚ sa

Tabuľka 1. Úmrtia a úmrtnosť vybraných vekových skupín na IPI v SR v rokoch 1997 – 2009

Vek		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	SPOLU
0-roční	Počet ochorení	1	2	4	1	3	0	10	3	3	4	5	1	3	40
	Počet úmrtí	1		2				1	1		1	1	1	1	9
	Úmrtnosť (%)	100,0		50,0				10,0	33,3		25,0	20,0	100,0	33,3	22,5
1 – 4-roční	Počet ochorení	1	5	2	3	4	4	4	3	4	6	4	5	2	47
	Počet úmrtí					1	1				1		1		4
	Úmrtnosť (%)					25,0	25,0				16,7		20,0		8,5
Všetky vekové skupiny	Počet ochorení	11	8	8	31	34	22	40	24	30	41	34	30	27	340
	Počet úmrtí	4	4		3	3		5	3	2	3	5	2	4	38
	Úmrtnosť (%)	36,4	50,0		9,7	8,8		12,5	12,5	6,7	7,3	14,7	6,7	14,8	11,2

surveillance pneumokokových ochorení nevykonáva vôbec. Z tohto dôvodu je veľmi ťažké porovnávať situáciu v jednotlivých členských krajinách (6).

Z dostupných údajov zaslaných do ECDC exportom dát do TESSy bolo možné analyzovať v roku 2007 13 573 prípadov, z ktorých 13 484 bolo potvrdených, čo reprezentuje priemernú chorobnosť v hlásiacich krajinách 6,32/100 000 obyvateľov. 9 členských krajín EÚ nezaslalo údaje. Najvyššia chorobnosť bola hlásená z Nórska (21/100 000), Belgicka (16/100 000), Švédsko (16/100 000) a Fínska (15/100 000). V porovnaní s rokom 2006 došlo k signifikantnému vzostupu počtu potvrdených prípadov v niektorých krajinách, najmä v Rakúsku a Slovinsku, čo však bolo spôsobené posilnením národných surveillance systémov v týchto krajinách. Najvyššia chorobnosť sa zaznamenala u 65-ročných a starších (17/100 000) a druhou najviac postihnutou skupinou boli deti do 5 rokov veku (11,2/100 000). Analýzou sezónnosti sa zistilo, že výskyt bol zaznamenaný v zimných a jarných mesiacoch, v letných dochádzalo k poklesu. Mnoho krajín už zaviedlo očkovanie proti IPI 7-valentnou vakcínou licencovanou v EÚ v roku 2001. Na základe hodnotenia dopadov očkovania na chorobnosť populácie, ako aj jeho možného dopadu na selekciu iných sérotypov pneumokokov, ktoré by sa mohli uplatňovať v etiológii IPI a nie sú obsiahnuté vo vakcíne, je nevyhnutné vo všetkých krajinách posilniť surveillance pneumokokových ochorení s dôrazom na komplexnú mikrobiologickú diagnostiku vrátane sérotypizácie kmeňov pneumokokov pri všetkých suspektných prípadoch (5).

Niektoré krajiny EÚ deklarujú výsledky analýzy dopadu očkovania najmä na zdravie detí do 5 rokov veku. V Nemecku bolo zavedené celoplošné očkovanie proti IPI v júli 2006. Za sledované obdobie v rokoch 2007 – 2009 pozorovali zníženie incidencie IPI spôsobených sérotypmi *S.P.* obsiahnutými vo vakcíne u detí do 2 rokov veku o 90 %, zvyšovanie incidencie ochorení spôsobených sérotypmi neobsiahnutými vo vakcíne nebolo zatiaľ pozorované. Očkovanie rizikových skupín detí proti invazívnym pneumokokovým nákazám vykonávané pred rokom 2006 neovplyvnilo incidenciu výskytu invazívnych pneumokokových infekcií (10). Podobné pozitívne skúsenosti s očkovaním proti pneumokokom signalizuje napr. aj Španielsko (3).

V súčasnosti mnohé krajiny vrátane Slovenska prechádzajú plynule na používanie 13-valentnej vakcíny, ktorá pokrýva 90 % a viac kmeňov *S.P.*, ktoré sa podieľajú na etiológii IPI (7). Preto sa dá očakávať, že pokles incidencie IPI bude

ďalej pokračovať a dlhodobejšou realizáciou očkovania sa dosiahne zníženie incidencie aj vo vyšších vekových skupinách.

Prevalencia jednotlivých sérotypov pneumokokov pri invazívnych i neinvazívnych infekciách spôsobených *S.P.* je sledovaná sentinelovo alebo v štúdiách, rovnako aj údaje o výskyte rezistencie *S.P.* na antibiotiká, najmä na penicilín, ale i ostatné antibiotiká. Takéto štúdie sa vykonávajú a publikujú aj na Slovensku a týkajú sa najmä pozitívnej kultivácie *S.P.* pri otitis media. Z jednej takejto štúdie, vykonanej ešte pred zavedením plošného očkovania, vyplynulo, že až 34,4 % pneumokokov bolo multirezistentných na 4 antibiotiká, 8,2 % kmeňov na 3 antibiotiká, 13,1 % pneumokokov bolo rezistentných na PNC (MIC penicilínu viac ako 2 mg/l). V tejto štúdii bolo zistené, že 88,5 % pneumokokov podieľajúcich sa na etiológii zápalu stredného ucha bolo v čase konania štúdie obsiahnutých v konjugovanej 7-valentnej pneumokokovej vakcíne (8).

Záver

Pneumokokové invazívne ochorenia patria medzi závažné prenosné ochorenia s vážnym dopadom na zdravie, sú dlhodobo sprevádzané vysokou úmrtnosťou.

Priebežné analýzy výskytu invazívnych pneumokokových infekcií pred a po zavedení celoplošného očkovania poukázali na významné zníženie incidencie invazívnych pneumokokových infekcií u 0-ročných detí.

Ochorenie u kompletne očkovaných osôb nebolo zaznamenané.

Vzhľadom na krátky časový úsek od zavedenia celoplošného očkovania bude potrebné v podrobnom sledovaní a vyhodnocovaní surveillance pneumokokových nákaz dlhodobo pokračovať.

V súlade s výzvou ECDC bude aj na Slovensku potrebné posilniť surveillance IPI, a to najmä v oblasti typizácie pneumokokov, aby aj SR disponovala relevantnými údajmi o sérotypoch tohto pôvodcu a aby bolo možné včas zachytiť zmeny v distribúcii sérotypov a včas na tieto zmeny reagovať. To si bude vyžadovať jednak zriadenie Národného referenčného centra pre pneumokoky, a tiež vytvorenie odborného usmernenia na posilnenie surveillance invazívnych pneumokokových infekcií. Zlepšením laboratórnej surveillance bude možné vyhodnocovať aj dopad očkovania dojčiat na incidenciu výskytu invazívnych pneumokokových infekcií v ostatných vekových skupinách a tiež nepriamy dopad na výskyt neinvazívnych pneumokokových ochorení.

Odporúčania pre prax

- Dôsledné presadzovanie očkovania proti pneumokokom v zmysle platného očkovacieho kalendára v SR.
- Vykonávanie včasnej laboratórnej mikrobiologickej diagnostiky IPI, otitíd a sinusitíd s vyžadovaním sérotypizácie kmeňov pneumokokov.
- V rámci posilnenej surveillance IPI sledovať aj neskoré následky prekonania IPI.

Literatúra

1. Analýza epidemiologickej situácie a činnosti odborov epidemiológie v SR za rok 2008, 2009. [online]. Xxxx Dátum citovania xxxx Dostupné na www: <<http://www.epis.sk/InformacnaCast/Publikacie/VyrocnneSpravy.aspx>>.
2. Analýza epidemiologickej situácie v okrese Rožňava v roku 2009 [online]. Banská Bystrica: RÚVZ Banská Bystrica 2009.
3. Casado-Flores J, et al. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1020–1022.
4. Epidemiologický informačný systém SR. [online]. Dostupný na www: <<http://www.epis.sk>>.
5. European Centre for Disease Control (ECDC). Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe. 2009: 166–169.
6. Hanqueta G, Perrocheauc A, Kissling E, Bruhld DL, Tarragóe D, Stuart J, Pawel Stefanoff P, Heuberger S, Kriz P, Vergison J A, de Greeff SC, Amato-Gaucil A, Pastore Celentan L. The ECDC country experts for pneumococcal disease: Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? *Vaccine* 2010; 28: 3920–3928.
7. Prevenar. INN-Pneumococcal saccharide conjugated vaccine. Dostupné na www: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf>.
8. Hupková H, Trupl J, et al. Antibiotická rezistencia a distribúcia sérotypov kmeňov *S. pneumoniae* pri akútnom zápale stredného ucha u detí do 5 rokov (predbežné výsledky). *Antibiotiká a rezistencia* 2007; 5(1–2): 21–23. ISSN 1336-1147.
9. Rozhodnutie komisie 2002/253/ES, ktorým sa stanovujú definície ochorení pre oznamovanie prenosných chorôb do siete Spoločenstva na základe rozhodnutia Európskeho parlamentu a Rady č. 2119/98/ES [on-line]. Up-date z 28. 4. 2008. s. 58. Dostupné na www: <<http://www.epis.sk/aktuality/2008>>.
10. Ruckinger S, et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009; 27: 4136–41.
11. World Health Organization (WHO). Pneumococcal vaccines. WHO Position Paper. *Weekly Epidemiological record* 2003; 14: 110–119.
12. Zákon NR SR č. 377/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia v znení neskorších predpisov, príloha 5.

MUDr. Mária Avdičová, PhD.

Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici
Cesta k nemocnici 1,
975 56 Banská Bystrica
maria.avdicova@vzbb.sk



Prevenencia pneumokokových infekcií – aktuálny stav vo svete a u nás

prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.

2. detská klinika SZU, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Banská Bystrica

Invazívne pneumokokové infekcie (IPI) sú najčastejšou príčinou fatálnych bakteriálnych infekcií u detí do 5. roku života. Pre nárast antibiotickej rezistencie a nedostatočnú imunitnú odpoveď na polysacharidovú pneumokokovú vakcínu bolo riešenie týchto prípadov komplikované. Vývoj prvej 7-valentnej konjugovanej pneumokokovej vakcíny a jej zavedenie do plošného očkovania zásadným spôsobom prispelo k dramatickému poklesu morbidít aj mortalít nielen malých detí, ale aj seniorov. Bol zaznamenaný aj pokles antibiotickej rezistencie, nosičstva *S. pneumoniae*, zníženie počtu akútnych otitíd a pneumónií. Tieto skutočnosti mali aj pozitívny ekonomický dopad v oblasti zdravotných služieb. Súbežne s týmto pozitívnym trendom sa však začali objavovať infekcie spôsobené nonvakcinálnymi kmeňmi pneumokoka a vznikla potreba rozšíriť spektrum sérotypov. K pôvodnej 7-valentnej vakcíne bolo pridaných ďalších 6 najpatogénnejších sérotypov. Nová, zaregistrovaná 13-valentná konjugovaná pneumokoková vakcína pokrýva globálne takmer 90 % patogénnych sérotypov *S. pneumoniae* a od 1. júla 2010 nahradila v očkovaní na Slovensku 7-valentnú konjugovanú pneumokokovú vakcínu.

Kľúčové slová: *Streptococcus pneumoniae*, pneumokové ochorenia, očkovanie.

Prevention of pneumococcal infection – actual situation in the world and in our country (Slovakia)

Invasive pneumococcal infections (IPI) are the most frequent fatal bacterial infections in children up to the age of five all over the world. The prevention and treatment of IPI was complicated due to the increased antibiotic resistance of pneumococcus and the poor immunogenic response of children to polysaccharide pneumococcal vaccine. Development of the first conjugated 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) and its introduction into regular vaccination dramatically influenced the morbidity and mortality for IPI not only of young children, but also seniors. Noted were the concomitant decrease antibiotic resistance of pneumococcus, nasopharyngeal carriage as well as cases of acute otitis media and pneumonia. All these facts have had a significant impact to health care economy. However, the relative increase of infections due to non-vaccinal serotypes of *S. pneumoniae* has been noted in the recent time. In response to that, a new 13-valent conjugated pneumococcal vaccine has been developed. This vaccine covers almost 90 % of pathogenic *S. pneumoniae* serotypes all over the world. After its registration, the vaccine has been introduced into Slovakia's regular vaccination program from July 1st, 2010.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal diseases, vaccination.

Pediatr. prax. Supl. 2010; 11 (Supl. 3): 19–24

Celosvetové štatistiky (WHO) konštatujú, že aj v súčasnosti – napriek dostupnosti účinnej antibiotickej terapie – patria akútne respiračné infekcie (ARI) k najčastejším príčinám smrti vo všetkých vekových kategóriách. Ročne na ne zomiera okolo 3,5 milióna ľudí, 1,5x viac ako na AIDS, 3x viac ako na maláriu, z nich je približne polovica detí (1). Z bakteriálnych pôvodcov je najčastejším agens *Streptococcus pneumoniae* – pneumokok (SP). V kategórii detí do 5 rokov veku ročne zabíja okolo 850 000 detí (graf 1). Je pochopiteľné, že primárna prevencia týchto ochorení pomocou aktívnej imunizácie sa stala prioritnou úlohou. Prvým úspešným krokom bol vývoj 23-valentnej polysacharidovej vakcíny (PPSV23), ktorá efektívne ovplyvnila prevalenciu pneumokokových infekcií dospelých a seniorov (3). Z pediatrického pohľadu má však táto vakcína dva limity pre jej plné využitie. Prvým z nich je skutočnosť, že detský imunitný systém do dvoch rokov veku

vôbec a do piatich čiastočne neodpovedá na polysacharidový antigén. Druhým limitom je, že polysacharidové vakcíny vyvolávajú tzv. T-non dependentnú imunitnú odpoveď, čo značí, že imunogenita je bez pamäťovej stopy (T-memory cells) a tým pádom krátkodobá (4, 5). Prelomom v tejto oblasti bol poznatok, že spojenie (priama konjugácia) bielkovinového komponentu s polysacharidovým antigénom (Ag) dokáže vyvolať komplexnú imunitnú odpoveď aj u malých detí a s dostatočnou pamäťovou stopou. Konjugované vakcíny otvorili efektívnu cestu očkovania malých detí proti invazívnym infekciám spôsobeným baktériami s polysacharidovým puzdrom (meningokoky, *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) a pneumokok). Prvou konjugovanou vakcínou zaradenou do pravidelného očkovania dojčiat bola Hib vakcína. Jej prvenstvo bolo dané skutočnosťou, že jej vývoj a výroba bola pomerne jednoduchá. Hib je z hľadiska

antigénu monovalentným a stálym mikrobom v porovnaní so SP, ktorých je celkovo 91 sérotypov, líšiacich sa z hľadiska patogenity, Ag charakteristiky, schopnosti vyvolávať imunitnú odpoveď atď. (4). Tvorbe viacvalentnej vakcíny musel predchádzať dôkladný výber najpatogénnejších sérotypov SP, zohľadňujúci medzikontinentálne rozdiely, vychádzajúci z potrieb rozvinutých a rozvojových štátov sveta (6). Cieľom vývoja polyvalentnej konjugovanej pneumokovej vakcíny (PCV) bolo zaistiť ochranu detí pred potenciálne fatálnymi invazívnymi pneumokokovými infekciami (IPI) charakterizovanými inváziou pneumokoka do fyziologicky sterilných kompartmentov organizmu. Patrí sem septikémia a sepsa, meningitída, septická pneumónia, artritída, peritonitída a i. (3). Neoddeliteľnou súčasťou tejto prípravnej fázy boli štúdie incidencie a prevalencie IPI v detskej populácii (graf 2) poukazujúce na výrazné rozdiely medzi krajinami. Každopádne,

tieto poznatky jednoznačne dospeli v 90-tich rokoch k záverom, že:

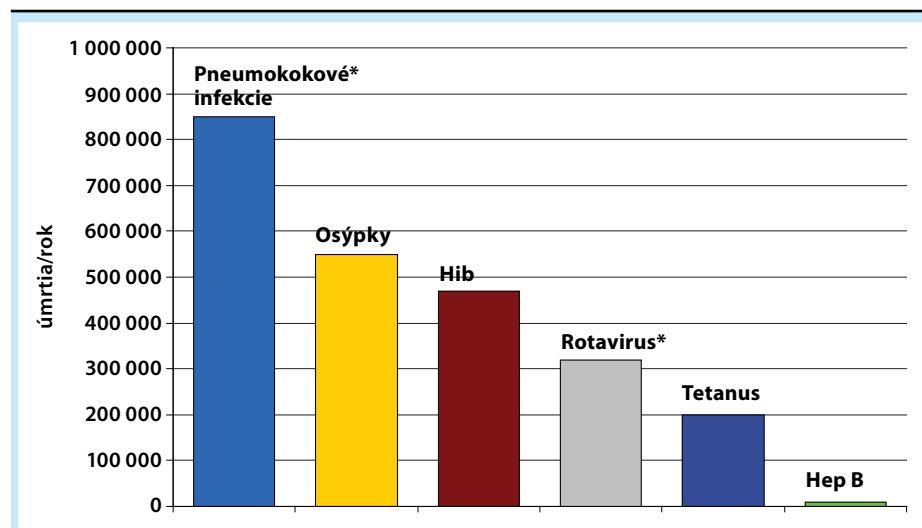
- IPI sú jednou z najčastejších príčin ťažkých bakteriálnych infekcií u detí najnižšej vekovej skupiny na celom svete (1 – 6),
- IPI sú hrozbou aj pre staršie deti a dospelých s rizikovými chronickými ochoreniami a oslabením imunity (7).

Bola vytvorená prvá polyvalentná konjugovaná pneumokoková vakcína proti 7 najpatogénnejším sérotypom pneumokokov (typy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) – PCV7.

PCV7 v celoplošnom očkovaní

PCV7 v celoplošnom očkovaní bola prvýkrát zavedená v USA v roku 2000. V krátkej dobe nato bolo očkovanie rozšírené aj do celého radu ostatných štátov v celom svete. Očkovanie sa v jednotlivých štátoch zaviedlo v rôznych formách. Za optimálnu sa považuje celoplošné pravidelné očkovanie v rámci odporúčaných (resp. povinných) očkovaní dojsť v používanej schéme toho-ktorého štátu. V niektorých štátoch bola zavedená forma celoplošného očkovania, avšak podľa regionálnych schém. Očkovanie vybraných rizikových skupín bolo ďalšou formou PCV7 vakcinácie – vo viacerých štátoch ako iniciálna forma s prechodom do celoplošného očkovania. V niektorých štátoch je PCV7 len dostupná – registrovaná, bez zaradenia do plošnej vakcinácie. Situáciu v Európe v roku 2010 (marec) zobrazuje mapa 1. Očkovanie sa realizuje v jednotlivých krajinách v súlade s ich schémou základného očkovania. Na základe rozsiahlych porovnávacích štúdií boli akceptované ako dostatočne imunogénne schémy 3 + 1, 2 + 1 a 3 + 0. Ich používanie vo svete v roku 2010 prezentuje tabuľka 1. Aj v štátoch EÚ sa používajú rozdielne schémy (mapa 2), ktoré reflektujú individuálny vývoj očkovania v tom-ktorom štáte. Podľa sledovania výskytu jednotlivých sérotypov SP vo svete pokrýva PCV7 ich najvyššie percento na severoamerickom subkontinente, Austrálii, Novom Zélande, Japonsku, Južnej Kórei a v Grécku (nad 80 %). V Európe, časti južnej a strednej Ameriky a Juhoafrickej republiky sa pokrytie pohybuje v rozmedzí 66 – 80 %, v ostatnej časti sveta s parciálne dostupnými dátami je percento nižšie (mapa 3). Súhrne možno konštatovať, že obdobie od roku 2000 do 2010 bolo poznamenané celosvetovým zavádzaním PCV7 vakcíny do očkovacích programov jednotlivých štátov sveta. Schémy jednotlivých štátov sú poznamenané výraznou variabilitou medzi sebou, ale aj variabilitou úvodného očkovania a jeho prechodu do celoplošných programov.

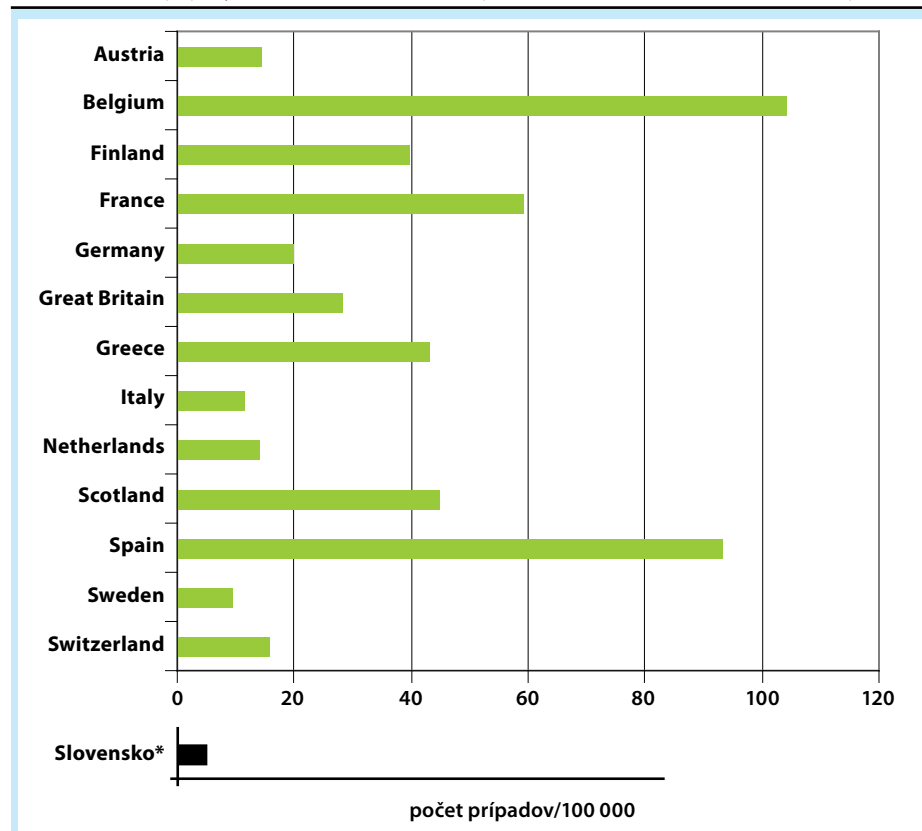
Graf 1. Celosvetovo najčastejšie príčiny úmrtí na ochorenia preventabilné očkovaním u detí do 5 rokov veku



Zdroj: WHO official mortality rates – June 2003

* Predbežný odhad

Graf 2. Hlásené prípady IPI u detí do 2 rokov veku pred zavedením vakcinácie PCV7 v Európe



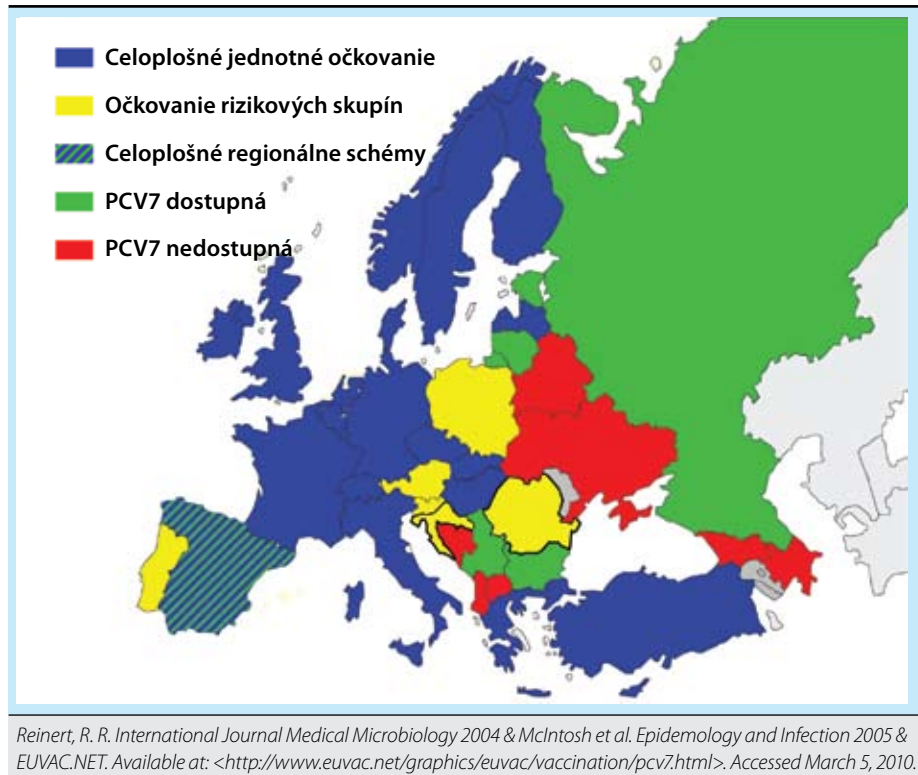
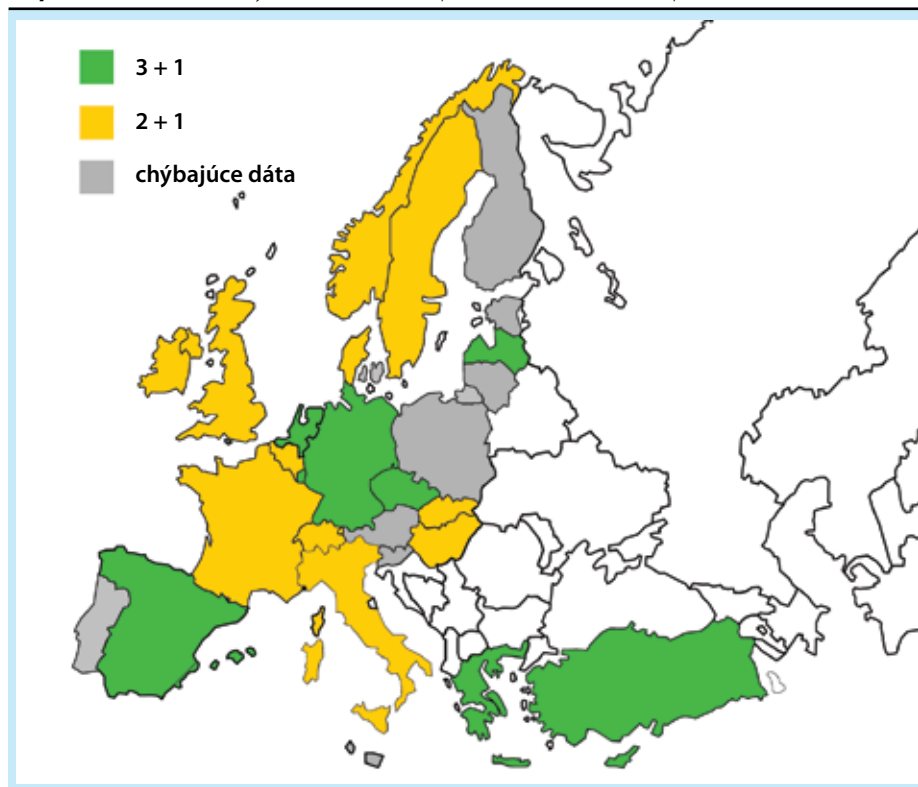
* Šimurka et al. 2005

Rueggeberg et al. Infection 2004

Doterajšie výsledky PCV7 vakcinácie

Celé obdobie zavádzania PCV7 očkovania do širokej praxe prinieslo so sebou nielen celý rad očakávaných výsledkov, ale aj celý rad pozitívnych výsledkov, ktoré boli nad rámec pôvodného určenia vakcíny, a navyše aj nové poznatky v biológii a epidemiológii pneumo-

kokových nákaz. Ako bolo uvedené, základným priamym cieľom vývoja a vakcinácie PCV7 bolo ochrániť deti najmladšej vekovej skupiny pred najťažšou formou pneumokokových infekcií – IPI (1, 3, 4). Možno konštatovať, že tento cieľ bol splnený v relatívne veľmi krátkom čase. Po zavedení celoplošného očkovania od začiatku roku 2000 poklesol v USA počet IPI spôsobe-

Mapa 1. PCV v Národných imunizačných programoch Európy – marec 2010**Mapa 2.** Používané schémy očkovania PCV7 v plošnom očkovaní v Európe

ných vakcinačnými sérotypmi u detí do 5 rokov veku o 99 % (28). Podobné výsledky boli dosiahnuté v celom rade štátov. Okrem IPI došlo aj k výraznej redukcii ochorení detí najmladšej vekovej skupiny na akútnu otitis media (AOM).

V USA bol po zavedení plošného očkovania PCV-7 zaznamenaný pokles návštevnosti lekára kvôli AOM o 43 % a následne aj zníženie preskripcie antibiotík kvôli AOM o 42 % (19). Štúdie a aj sledovanie očkovanej populácie preukázali

zásadný pokles incidence pneumónií u detí (11). Očkovanie PCV7 sa prejavilo aj viac ako 30 %-ným poklesom nosičstva vakcinálnych sérotypov SP u detí najmladšej vekovej skupiny, ktoré sa zrejme podieľalo na tzv. „herd efekte“ (vzostupe kolektívnej imunity). Okrem uvedených výsledkov došlo aj k poklesu počtu IPI vo vekových skupinách dospelých – najviac nad 60 rokov veku – až o 54 % (1). Ďalším pozitívnym výsledkom očkovania bol výrazný pokles výskytu IPI spôsobených pneumokokmi rezistentnými na antibiotiká (12, 13). Uvedené priaznivé výsledky sa prejavili aj v ekonomických ukazovateľoch zdravotnej starostlivosti.

Očkovanie PCV7 na Slovensku

Po zavedení pravidelného povinného očkovania proti invazívnym hemofilovým infekciám (Hib) na Slovensku v roku 2000 sa dostali IPI na prvé miesto v úmrtnosti na bakteriálne infekcie detí najnižšej vekovej skupiny. Prospektívna štúdia Šimurka a kol. (14) zistila niekoľko závažných faktov: V prvom rade nedostatky v diagnostike IPI, nielen na úrovni lekárov prvého kontaktu, ale aj nemocníc – vyšetrovanie hemokultúry pri febrilných stavoch je skôr vzácnosťou. Povinné hlásenie v systéme povinnej hlásnej služby EPIS zachytáva len infekcie typu meningitídy a sepsy, iné formy invazívnych infekcií sú hlásené len sporadicky, resp. vôbec. Tým pádom boli v prospektívnej štúdii zachytené len najťažšie formy IPI s vysokou (až 36 %) mortalitou. Identifikácia sérotypov SP uvedených ochorení zistila 68 % zhodu so sérotypmi obsiahnutými v PCV7 a 100 % sérotypové pokrytie pre prípady zaznamenaných úmrtí u detí. Inými slovami, očkovaním PCV7 vakcínou by sa mohlo predísť všetkým úmrtiam v danom súbore. Štúdia tak odhalila len vrchol veľmi nebezpečného „ľadovca“.

Na základe uvedených zistení bolo v roku 2006 pre pracovnú skupinu pre imunizáciu (PSPI) UVZ SR spracované odporúčanie na očkovanie vybraných rizikových skupín detí 0 – 2-ročných vakcínou PCV7 (15). V roku 2007 bol tento program (rizikové skupiny) zavedený do praxe s preplácaním z verejného zdravotného poistenia (17). Paralelne bola hlavne pediatriami vedená intenzívna kampaň u rodičov v prospech očkovania ich detí formou samoplacovania.

Súbežne s narastajúcimi skúsenosťami a výsledkami PCV7 vakcinácie vo svete (1, 3) a aj u nás bolo stále jasnejšie, že očkovanie rizikových skupín nerieši problém pneumokokových infekcií. Systém očkovania rizikových skupín poskytoval len individuálnu ochranu

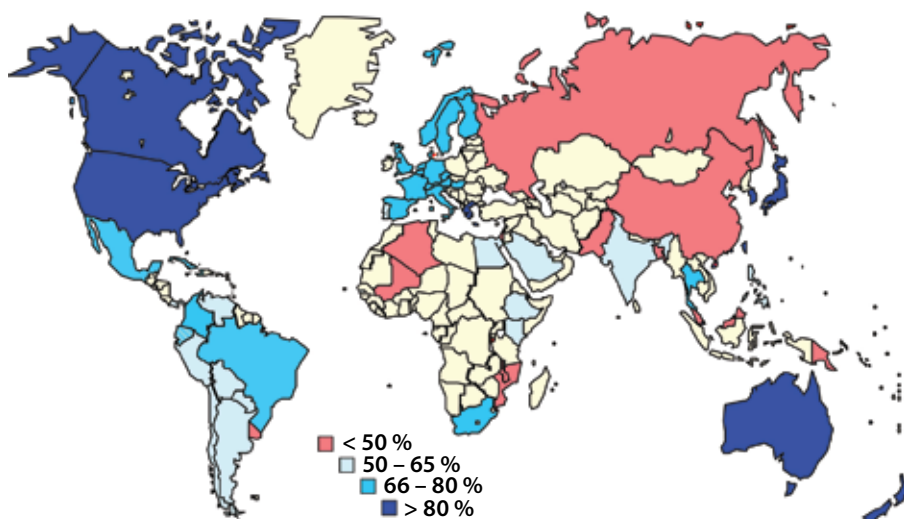
očkovaným, bez vplyvu na kolektívnu imunitu, nosičstvo, rezistenciu SP. Najväčšou slabinou bola však skutočnosť, že IPI vo viac ako 90 % postihovali predtým zdravé deti – nie z rizikových skupín (14). Preto sa na odporúčanie PSPI a výboru Slovenskej pediatickej spoločnosti SLS a zainteresovaných odborníkov zaviedlo od 1. 4. 2008 najskôr odporúčané a takmer plne hrazené očkovanie pre deti do 2 rokov veku a následne, od 1. 1. 2009 bolo očkovanie proti pneumokokom zaradené do kalendára pravidelného povinného očkovania dojčiat v schéme 2 + 1 (spolu s DTP-HB-Hib-IPV). Ako ukazujú predbežné výsledky, zaočkovanosť detí v rámci povinného pravidelného očkovania je aj v roku 2010 nad 95 % populácie. Prvé hodnotenia prinášajú predbežné povzbudivé výsledky. V štúdií Jakubíkovej a spol. poklesol počet hospitalizovaných otitíd a potreba ORL intervencie o viac ako 30 % oproti predchádzajúcim rokom s poklesom hospitalizácií kvôli AOM spôsobených vakcinálnymi typmi SP u zaočkovaných jedincov k nule (21). Tieto výsledky sú takmer totožné s publikovanými údajmi z USA. V rámci sledovania EPIS bol vyhodnotený výskyt bakteriálnych meningitíd od roku 1995 až do roku 2009 vo všetkých vekových skupinách (graf 3). V období rokov 1995 – 2000 bol priemerný počet meningitíd 166 za rok, v rokoch 2001 – 2008 (očkovanie proti Hib) poklesol na priemerných 116 za rok a v roku 2009 (zavedenie PCV-7 do rutinej praxe) na 80 za rok. Pokles bol počas tohto obdobia zaznamenaný v skupine meningitíd spôsobených Hib (2000), pneumokokom (2009) a hlavne purulentných meningitíd bez izolácie etiologického agens. Významné výsledky priniesla aj štúdia so zaočkovaním detí v kolektívnom sociálnom zariadení s vysokým, takmer 100 %-ným zamorením kolektívu SP sérotyp 23F a opakovanými ORL a ARI prípadmi vyžadujúcimi hospitalizáciu. Po kompletnom zaočkovaní došlo k eradikácii tohto nosičstva a takmer úplnej eliminácii infekcií SP (18). Ukázalo to na možnosť očkovania v ohniskách nákazy.

Slovensko sa tak stalo prvým štátom v rámci transformujúcich sa štátov EÚ, ktoré zaviedlo plošné očkovanie proti pneumokokom. Zároveň schválenie schémy očkovania 2 + 1 sa u nás uskutočnilo medzi prvými krajinami na svete.

Ďalší vývoj vo svete (2000 – 2008)

Ako je uvedené vyššie, zavedenie očkovania PCV7 vakcínou významným spôsobom zasiahlo do „ekológie a biologickej rovnováhy“ pneumokokov. Sledovaním dynamiky zmien

Mapa 3. Sérotypové pokrytie PCV7 pre prípady IPI pred zavedením vakcinácie, deti ≤ 5 rokov



Adapted from Hausdorff, Brueggemann, Hackell, Scott, „Pneumococcal Serotype Epidemiology“ Book chapter in forthcoming Pneumococcal Conjugate Vaccines.

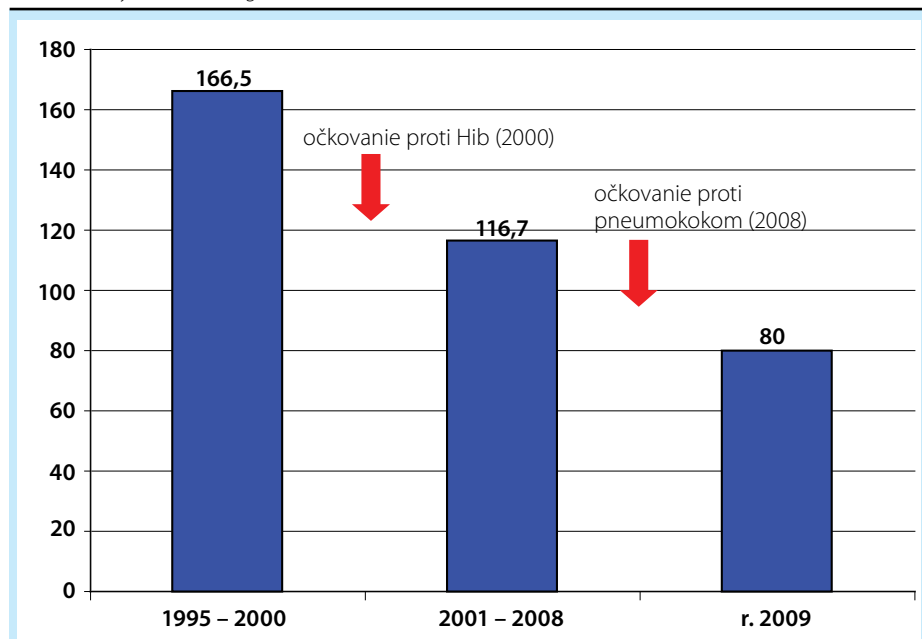
Tabuľka 1. Používané schémy očkovania PCV7 vo svete v rámci plošného očkovania

3 + 0	2 + 1	3 + 1
<ul style="list-style-type: none"> ■ Austrália ■ Omán ■ Rwanda ■ Gambia 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Barbados ■ Belgicko ■ Dánsko ■ Francúzsko ■ Maďarsko ■ Írsko ■ Izrael ■ Taliansko ■ Lichtenštajnsko ■ Mexiko ■ Nórsko ■ Peru ■ Slovensko ■ Juhoafrická rep. ■ Švédsko ■ Švajčiarsko ■ Veľká Británia ■ Uruguaj 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bahrajn ■ Bermudy ■ Kanada ■ Kostarika ■ Cyprus ■ Nemecko ■ Grécko ■ Hong Kong ■ Kuvajt ■ Luxembursko ■ Macau ■ Holandsko ■ Nový Zéland ■ Katar ■ Saudská Arábia ■ Španielsko ■ Turecko ■ Spojené Arabské Emiráty ■ Kajmanské ostrovy ■ USA ■ Singapur ■ Česká republika ■ Lotyšsko
4 štáty	18 štátov	23 štátov

vo výskyte IPI a sérotypov SP došlo k zásadným zmenám. V etiológii pneumokokových ochorení došlo k zásadnému poklesu IPI u detí do 5 rokov veku spôsobených vakcinálnymi kmeňmi SP (až o 99 %), celkový pokles však bol len o 76 % (28). Túto skutočnosť spôsobil nárast podielu non-vakcinálnych kmeňov SP na infekciách, ako u detí do 5 rokov, tak aj vo veko-

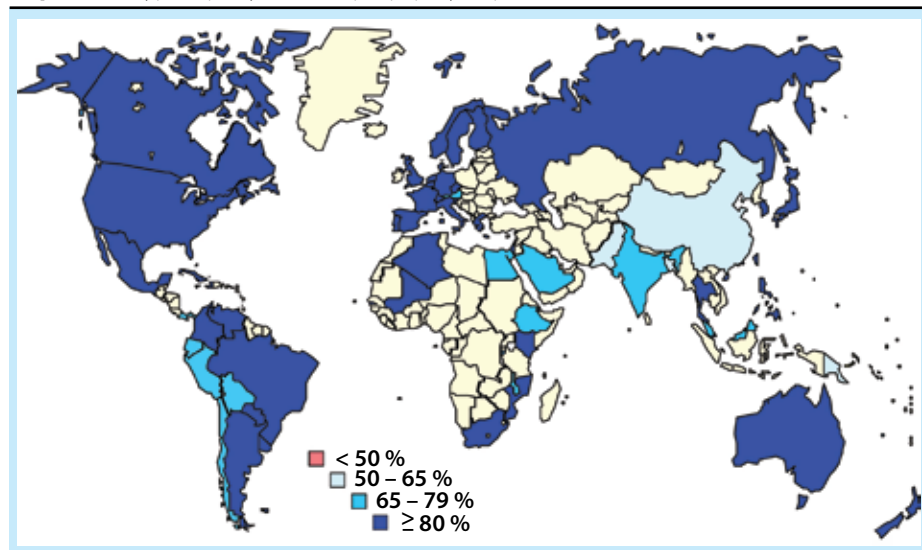
vej skupine nad 65 rokov veku. Najvyšší podiel mali sérotypy 19A, 3, 15, 33F a 22F (28). Analýza Whitney et al. v porovnaní situácie v USA v rokoch 1998 – 1999 s rokom 2006 konštatuje, že zavedením PCV7 vakcinácie poklesol výskyt IPI v USA o 11 000 – 15 000 prípadov ročne (20). Od roku 2000 sa očkovaním predišlo približne 170 000 prípadom IPI a približne 10 000

Graf 3. Vplyv zavedenia očkovania proti Hib a pneumokokom na výskyt bakteriálnych meningitíd (G.00), všetky vekové kategórie



Data: EPIS (MUDr. Avdičová, 2010)

Mapa 4. Sérotypové pokrytie PCV13 pre prípady IPI pred zavedením vakcinácie, deti ≤ 5 rokov



Adapted from Hausdorff, Brueggemann, Hackell, Scott "Pneumococcal Serotype Epidemiology" Book chapter in forthcoming Pneumococcal Conjugate Vaccines.

exitom. Podiel non-vakcinálnych typov SP na IPI sa zvýšil celkovo o 26 % a podiel sérotypu 19A až o 225 % (20). Táto práca reflektuje vývoj prakticky všetkých podobných štúdií vo svete. Ukazuje sa, že PCV7 dosiahla významný účinok a redukcii IPI v absolútnych číslach. Zasiahla „ekológiu“ SP zásadným spôsobom, odpoveďou bola zmena podielu vakcinálnych a non-vakcinálnych sérotypov na chorobnosti v zaočkovanej populácii. Ako sa ukazuje, práve tieto sérotypy sa vyznačujú vysokým stupňom rezistencie na antibiotiká, menovite makrolidové – azitromycín (22, 23). Uvedené kmene sú pôvodcami nielen IPI, ale – a to hlavne AOM ma-

lých detí a tiež závažných purulentných pleuropneumónií. Možno zhrnúť, že PCV7 splnila v plnom rozsahu cieľ, pre ktorý bola vyvinutá a použitá v praxi. Dosiahla však svoj „zenit“ a bolo potrebné urobiť ďalší krok (24).

Vývoj 13-valentnej vakcíny – PCV13

Vývoj očkovania proti pneumokokom sa zásadným spôsobom líši od všetkých doterajších očkovaní. Vo všetkých predošlých prípadoch bola vakcína zameraná proti agens, ktoré malo svoju stabilnú a unitárnu antigénnu charakteristiku, len poliovakcína pokrývala tri antigénne odlišné typy vírusov (I, II, III). V prípade SP ide

o viac ako 90 antigénne odlišných sérotypov, kde sa ani očakávaná „skrížená“ imunita nemusí vôbec objaviť (napr. 19F a 19A sérotypy). Fenomén náhrady (replacement) vakcinálnych sérotypov non-vakcinálnymi sa teda dal očakávať s pravdepodobnosťou hraničiacou s istotou. Práve sústavné monitorovanie týchto zmien v referenčných laboratóriách umožnilo realizovať výber ďalších sérotypov do rozšíreného spektra v rámci konjugovanej pneumokokovej vakcíny. K siedmym antigénom PCV7 vakcíny bolo pridaných ďalších šesť – 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A, konjugovaných tým istým netoxickým proteínovým zvyškom difterického toxínu (CRM 197). Vznikla tak vakcína PCV13, ako variant PCV7 rozšírený o najzávažnejšie sérotypy SP po zavedení vakcinácie PCV7. Táto vakcína bola podrobená všetkým testom, ktoré preukázali jej non-inferioritu z hľadiska imunogenicity aj reaktogenicity s PCV7 a dostatočnú účinnosť voči pridaným šiestim sérotypom SP (25, 26, 27). Z hľadiska pokrytia jednotlivých sérotypov sa očakáva, že efektivita PCV13 podstatným spôsobom stúpne. Pokrytie viac ako 80 % patogénnych sérotypov sa očakáva prakticky na všetkých kontinentoch sveta (mapa 3).

Vo februári 2010 dostala PCV13 licenciu americkej FDA, ako aj odporúčanie Americkej pediatrickej akadémie a Poradného zboru pre imunizáciu (ACIP) Centra pre kontrolu chorôb (CDC) pre jej použitie a náhradu PCV7 v rutinej praxi ako aj pre očkovanie rizikových skupín detí do 71 mesiacov veku. Jej zaradenie do očkovacieho programu – ako náhrada PCV7 je možná v každom stupni očkovacej schémy. Je schválená pre využívanie v rovnakých schémach očkovania ako PCV7. Je indikovaná aj ako štvrtá, resp. piata posilňovacia – booster dávka po ukončenej základnej očkovacej schéme PCV7, s minimálnym odstupom 8 týždňov po poslednej PCV7 dávke, u detí z vybraných rizikových skupín (asplénia, kosačikovitá anémia, HIV, AIDS) do 71 mesiacov veku (6 rokov) a u tejto skupiny odporúčaná ako jednotlivá dávka až do veku 18 rokov (3). Na Slovensku bola PCV13 zaregistrovaná v decembri 2009 a od 1. 7. 2010 je zaradená do kalendára pravidelného povinného očkovania, plne preplácaná zdravotnými poisťovňami – očkovanie je realizované spolu s hexavalentnou vakcínou. Očakávanú efektivitu tejto vakcíny možno odvodiť od spektra sérotypov spôsobujúcich IPI pred zahájením PCV7 očkovania z už citovanej práce Šimurka a kol. (14). Zatiaľ čo PCV7 pokrývala 68 % sérotypov SP spôsobujúcich IPI, PCV13 pokrýva 86 % týchto sérotypov – vrátane sérotypu 19A, ktorý má celosvetovo najvyšší podiel na

případoch IPI v období po zavedení PCV7 do rutínnej praxe.

Literatúra

1. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295: 1668–1674.
2. WHO official mortality rate – June 2003; MMWR CDC. Dostupné na [www: <http://www.cdc.gov/mmwr/>](http://www.cdc.gov/mmwr/).
3. Committee on infectious diseases. Policy statement – Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine (PVC13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010; 126(1): 1–5.
4. Beran J, Havlík J, a kol. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf 2008: 196–201. ISBN 978-80-7345-164-6.
5. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 5th. Edition. Saunders Elsevier 2008: 17–36. ISBN 978-1-4160-3611-1.
6. Centers for Disease Control and Prevention: Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction – eight states, 1998 – 2005. *MMRW Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2008; 57: 144–148.
7. Jackson IA, Neuzil KM, Whitney CG, et al. Safety of varying dosages of 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine in senior previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2005; 23: 3697–3703.
8. Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines – a European perspective. *Int J Med Microbiol* 2004; 294: 277–294.
9. Gauci AA, Ammon A. The first european communicable disease epidemiological resport. *ECDC, Eurosurveillance* 2009; 14.
10. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *NEJM* 2001; 344: 403–409.
11. Black SB, Shienfield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 810–815.
12. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Reduction of high rates of antibiotic – nonsusceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 641–648.
13. Kyaw MH, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant streptococcus pneumoniae. *NEJM* 2006; 354(14): 1455–1463.
14. Šimurka P, Dluholucký S, Trupl J, Hupková H. Invazívne pneumokokové infekcie u detí do 5 rokov na Slovensku. *Detský lekár* 2005; 2: 19–23, Čs.-slov. pediat. 2006; 61(6): 354–360.
15. Dluholucký S, Šimurka P. Identifying high-risk groups for pneumococcal vaccination in the Slovak Republic. 2nd Asia-Pacific pneumococcal disease conference, Kuala Lumpur, Malaysia, Nov. 2006: 26–27.
16. Vestreim DF, Løvoll O, Aaberge IS, et al. Effectiveness of 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26: 3277–3281.
17. Šimurka P, Dluholucký S. Prevencia pneumokokových ochorení u rizikových skupín detí. *Pediatr. prax* 2007; 8(4): 189–192.
18. Dluholucký S, Klement C, Siragi P, Hupková H, Frčová B. *Streptococcus pneumoniae* in infant & toddler nursery before and after PCV7 vaccination. *Graz: ESPID* 2008.
19. Zhou F, et al. Insured young children in the United States, 1997 – 2004. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately. *Pediatrics* 2008; 121: 253–260.
20. Whitney CG, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *NEJM* 2003; 348(18): 1737–1746.
21. Jakubíkova J, Perdochová L. Otitidy spôsobené sérotypmi *S. pneumoniae* po zavedení vakcinácie PCV7. *Pediatrica* 2009; 4(5): 263–266.
22. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(3): 197–209.
23. 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. *JID* 2009; 199: 1–10.
24. Moore MR. Rethinking replacement and resistance. *JID* 2009; 199: 1–3.
25. Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 3-dose series with routine vaccines in healthy children in Italy. *Brussels BG: ESPID* 2009; June: 9–13.
26. Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 2009; 8: 977–987.
27. 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. *Brussels BG: ESPID* 2009; June: 9–13.
28. Pilishvili T. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *JID* 2010; 201: 32–41.

**prof. MUDr.
Svetozár Dluholucký, CSc.**
2. detská klinika SZU, DFNSP
Nám. L. Svobodu č. 4,
974 09 Banská Bystrica
sdluholucky@dfnbb.sk



Pneumokoková pneumónia s bakteriémiou u dieťaťa očkovaného Prevenarom (PCV7) – kazuistika

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Pediatrická klinika, Fakultná nemocnica, Trenčín

3-ročné dieťa s anamnézou opakovaného užívania antibiotík (vrátane azitromycínu) 4 mesiace pred prijatím, hospitalizované pre pneumóniu so septickým priebehom. Pozitívna hemokultúra (pneumokok), polyrezistencia na antibiotiká, vyžaduje zmenu antibiotickej liečby. Klinický priebeh zdĺhavý, neskôr plná úprava nálezu. Dieťa bolo kompletne očkované 7-valentnou konjugovanou pneumokokovou vakcínou (Prevenar – PCV7). Sérotypizáciou bol potvrdený sérotyp 19A, ktorý nie je v 7-valentnej ani 10-valentnej vakcíne. Zastúpený je v 13-valentnej vakcíne Prevenar 13.

Kľúčové slová: pneumokoková pneumónia s bakteriémiou, konjugovaná 7-valentná pneumokoková vakcína, azitromycín, polyrezistentný pneumokok, sérotyp 19A.

Pneumococcal pneumonia with bacteraemia in a child vaccinated with Prevenar (PCV7) – case report

Child aged 3, with an anamnesis of repeated antibiotic treatment (including azithromycin) for 4 months before being admitted to hospital. The patient has been hospitalised for pneumonia with septic course. The hemo-culture was positive (pneumococcus), poly-resistance to antibiotics, necessitating a change of the antibiotics treatment. The clinical course was long, later followed by a complete recovery. The child has been fully vaccinated with a 7-valent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar – PCV7). The serotype 19A was confirmed by serotyping – which is present neither in the 7-valent nor in the 10-valent vaccine. This is included in the 13-valent vaccine Prevenar 13.

Key words: pneumococcal pneumonia with bacteraemia, 7-valent conjugate pneumococcal vaccine, azithromycin, poly-resistant pneumococcus, serotype 19A.

Pediatr. prax. Supl. 2010; 11 (Supl. 3): 25–26

Anamnéza

3-ročný chlapec, rodinná a osobná anamnéza bez pozoruhodností. Vážnejšie chorý nebol. Od januára 2010 začal navštevovať kolektívne zariadenie (jasle), odvtedy mal opakovane bežné infekcie, prevažne dýchacích ciest. Odvtedy do obdobia terajšieho ochorenia užíval v priebehu 4 mesiacov 4x antibiotiká, z toho 1x azitromycín.

Očkovaný je riadne podľa očkovacieho kalendára. Protipneumokoková sedemvalentná vakcína Prevenar (PCV7) bola podaná dvakrát – v marci a máji 2008.

Terajšie ochorenie

21. 5. 2010 teploty do 38,5 °C, vyšetrený obvodným pediatrom, CRP – 8 mg/l, symptomatická liečba.

24. 5. pretrvávajú febrility, kontrola u obvodného pediatra, CRP – 85 mg/l, odoslaný na hospitalizáciu. RTG vyšetrením bola potvrdená rozsiahla pravostranná pneumónia (obrázok 1 a 2), chudobný auskultačný nálež (oslabené dýchanie vpravo bazálne, bez vedľajších fenoménov), priebeh so závažným celkovým stavom, septický obraz. V liečbe na úvod vyžaduje liečbu kyslíkom, intravenózna antibiotická

liečba amoxicilín – klavulanát a klaritromycín. 2 dni sa klinický stav nezlepšoval, pozitívny výsledok hemokultúry – *Streptococcus pneumoniae* polyrezistentný (rezistencia – penicilín, erytromycín, kotrimoxazol, mefoxin, klindamycín, tetracyklín; citlivosť – levofloxacin, chloramfenikol, vankomycín) (prim. MUDr. L. Glosová), zmenená liečba podľa citlivosti antibiotika (vankomycín). Následne sa klinický stav zlepšuje, pri kontrolnom RTG náleze bol obraz pleuropneumónie s exsudátom. Postupne do 2 týždňov nastala úprava zápalových ukazovateľov aj akútneho klinického stavu, pretrvávajú zmeny v RTG obraze (obrázok 3).

Obrázok 1. RTG snímka pľúc, A – P projekcia, nálež pri prijatí



Obrázok 2. RTG snímka pľúc, pravá bočná projekcia, pri prijatí



Obrázok 3. RTG snímka pľúc, A – P projekcia, 3 týždne po začiatku ochorenia



Obrázok 4. RTG snímka pľúc, A – P projekcia, 2 mesiace po začiatku ochorenia



Po 2 mesiacoch bol klinický, laboratórny a RTG nález upravený, dieťa je hodnotené ako zdravé, nekašle, má plnú fyzickú výkonnosť (obrázok 4). Pri vyšetrení pneumokoka (doc. MUDr. H. Hupková, CSc.) bol zistený **sérotyp 19A**.

Diskusia

U dieťaťa očkovaného sedemvalentnou konjugovanou pneumokokovou vakcínou Prevanar (PCV7) vznikla invazívna pneumokoková infekcia

– pleuropneumónia s výpotkom. Dieťa bolo bez zisteného imunodeficitu, po nástupe do kolektívneho zariadenia pri opakovaných bežných infekciách dýchacích ciest v krátkom čase opakovane užívalo antibiotiká, vrátane azitromycínu. Pozitívna hemokultúra pri zápale pľúc s exsudátom u dieťaťa predtým očkovaného Prevenarom (PCV7) dáva predpoklad etiológie infekcie pneumokokom sérotypu 19A, čo sa aj potvrdilo.

Sérotyp 19A je najčastejšou príčinou invazívnych pneumokokových infekcií u detí do 5 rokov, ktoré boli predtým očkované sedemvalentnou pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV7) (1). Charakteristikou tohto sérotypu je zároveň multirezistencia na antibiotiká, čím môže ohrozovať chorého pre neskoro indikovanú cieľenú antibiotickú liečbu. Vyšetrenie hemokultúry so stanovením citlivosti na antibiotiká trvá zvyčajne 48 hodín. Pri inváznej pneumokokovej infekcii môže oneskorenie účinnej antibiotickej liečby ohroziť život pacienta alebo mať ako dôsledok trvalé poškodenie zdravia.

Trinášťvalentná konjugovaná pneumokoková vakcína – Prevenar 13 (PCV13) vo svojom zložení zahŕňa už aj sérotyp 19A, preto sú deti ním

očkované chránené pred infekciou týmto sérotypom. Ostáva však na zodpovednosti pediatrov, aby si „nevypestovali“ nový sérotyp pneumokoka, ktorý nie je ani vo vakcíne Prevenar 13 – nebezpečenstvo hrozí pri porušovaní zásad racionálnej antibiotickej liečby (2).

Literatúra

1. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: Report of the committee on infectious diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009: 524–535.
2. Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology. Potential for Misinterpretation. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 301–303.

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Pediatrická klinika, Fakultná nemocnica
Legionárska 28, 911 71 Trenčín
simurka@fntn.sk



