

Cijepljenje protiv pneumokoka

prim. dr. Darko Richter

Dječja bolnica "Srebrnjak", Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva za alergologiju dječje dobi

Pneumokok jest prvi infektivni uzročnik smrtnosti u populaciji, prvenstveno zbog udjela u etiologiji upala pluća u starije populacije. Osim toga, na 100.000 opće populacije godišnje uzrokuje oko 30 slučajeva po život opasne invazivne bakterijemične bolesti koja najviše pogađa djecu mlađu od 2 godine i odrasle starije od 65 godina. Dvije vrste cjepiva pružaju različitu zaštitu: polisaharidno cjepivo koje sadržava 23 najvažnija polisaharidna antigena zaštićuje protiv više od 95% invazivnih pneumokoknih sojeva, ali tek od navršene 2 godine. Konjungirano cjepivo, koje sadržava 7 najčešćih serotipova koji uzrokuju 70-80% invazivnih pneumokoknih bolesti u dobi dojenčeta i malog djeteta, sposobno je već od dobi 2 mj. izazvati snažni i zaštitni imuni odgovor. Stoga je konjungirano cjepivo, tamo gdje je uvedeno (SAD), uvedeno kao univerzalno cijepljenje od rane dojenačke dobi, dok je polisaharidno cjepivo pričuvano za dob od navršene 2 godine i više, te kao zaštita za posebne skupine djece i odraslih

Pneumokok je α -hemolitička gram-pozitivna bakterija iz roda streptokoka. Od primjene penicilina 1944. godine, kada se pneumokokna bolest mogla liječiti sa svega 25.000 jedinica dnevno, pneumokok je postupno razvijao otpornost, te se danas pneumokokne bolesti moraju liječiti s najmanje 500.000-24.000.000 jedinica dnevno, a ima i sasvim penicilin-rezistentnih sojeva. Patogeni sojevi imaju polisaharidnu kapsulu koja je antigenična te dopušta razlikovanje više od 90 različitih serotipova. Ona je ujedno i najvažniji čimbenik virulencije pneumokoka jer onemogućuje ili bitno umanjuje učinkovitost nespecifične obrane makroorganizma (opsonizaciju C-reaktivnim proteinom, C3b-frakcijom komplemента i fagocitozu neutrofila). Nazofaringealno je klionoštvo prije pravilo nego izuzetak u dojenačkoj i predškolskoj dobi (60-70%), te u ukućana djece predškolske dobi, osobito ako pohađaju dječje vrtiće. U odraslih koji nemaju doticaj s djecom stopa je nazofaringealnog klionoštva 5-10%. U djece je proces imunizacije na brojne serotipove pneumokoka polagan. Povremeno se događaju prodori pneumokoka kroz epitel dišne sluznice s posljedičnim invazivnim pneumokoknim oboljevanjima: primarnom bakterijemijom, meningitisom ili bakterijemičnom pneumonijom. U dobi do 2 godine specifični je imuni odgovor vrlo slab, te djeca u tom razdoblju osobito lako podliježu invazivnim pneumokoknim bolestima. Slično se događa i u drugoj dobnjnoj kategoriji, tj. među odraslima starijim od 65 godina. U općoj populaciji od 100.000 godišnje se dogodi oko 30 slučajeva invazivne pneumokokne bolesti, pri čemu je ta stopa oko 160/100.000 djece <2 godine i oko 80/100.000 odraslih \geq 65 godina. Otpornost na antibiotike i invazivnost nisu povezane. Međutim, jasno je da je moguće da neki invazivni soj bude ujedno i rezistentan na antibiotike te je liječenje takvih slučajeva osobito teško.

Imuni odgovor na pneumokok i biološka osnova cjepiva

Pneumokok izaziva snažni nespecifični imuni odgovor koga, međutim, uspješno neutralizira svojom polisaharidnom kapsulom, koja ga štiti od nespecifičnih opsonina (C-reaktivni protein, C3b-komplement) i fagocitoze. Polisaharidna kapsula, doduše, potiče izravni odgovor specifičnih limfocita B, bez pomoći pomagačkih limfocita T, koji je u početku ograničen na IgM, ali i takav, zbog vremena potrebnog da se stvori, nije primjeren akutnoj invazivnoj epizodi. Tek nakon dobi od 2 godine postupno se neposredni IgM odgovor upotpunjuje prekapćanjem u specifični IgG i IgA izotip s dugotrajnom zaštitom i imunološkom memorijom.

Cjepivo sastavljeno od golih polisaharidnih antigena sposobno je izazvati specifični imuni odgovor tek nakon dobi od 2 godine. Prije

toga moguće je dobiti specifični imuni odgovor IgG izotopa konjungiranjem polisaharidnog antigena s proteinskim nosačem (obično netoksična mutanta difterijskog toksina – CRM197) (SLIKA 1). Tako kovalentno spregnuta molekula s polisaharidnim i proteinskim antigenima, stimulira polisaharidno-specifični limfocit B, koji izlučuje IgM, ali također internalizira proteinski dio i prikazuje ga specifičnom pomagačkom limfocitu T. Ovaj sada daje izravnu stimulaciju limfocitu B da se diferencira u smjeru proizvodnje IgG izotipa.

Cjepiva protiv pneumokoka

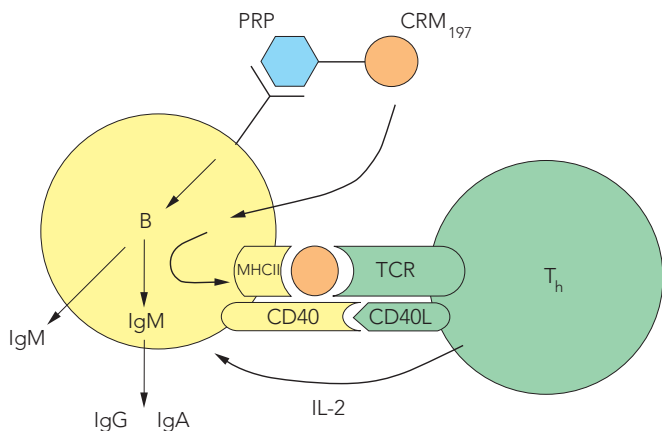
Polisaharidno cjepivo. Pneumokokno polisaharidno cjepivo sastoji se od pročišćenog kapsularnog polisaharida. S obzirom da danas postoji najmanje 90 antigenski različitih polisaharidnih serotipova, u cjepivo se nastoji uključiti što više onih serotipova koji su odgovorni za većinu invazivnih slučajeva. Od početnih 14, 1977. godine, danas cjepiva pod zaštićenim imenima PNEUMO 23TM i PNEUMOVAX 23TM sadrže po 25 μ g od svakog od 23 polisaharidna serotipa koji su odgovorni za blizu 90% bakterijemičnih pneumokoknih bolesti. U Hrvatskoj je registrirano cjepivo PNEUMO 23TM. Primjenjuje se u jednoj dozi od 0,5 ml i.m. ili s.c.

U djece mlađe od 2 godine humoralni je odgovor na polisaharidne serotipove slab i nedostatan. Veća djeca i odrasli razvijaju protutijela na serotipove sadržane u cjepivu u roku 2-3 tjedna od cijepljenja. Zaštitna razina protutijela održava se barem 5 godina. Vrlo stare osobe i osobe s kroničnim bolestima često razvijaju humoralni odgovor niže razine i kraćeg vijeka. Opća zaštita cjepiva je 60-70% od invazivnih pneumokoknih bolesti.¹ Nije dokazana zaštita protiv neinvazivne pneumokokne pneumonije. Cjepivo ne mijenja status klionoštva niti dovodi do promjene serotipova u cijepljenih kliconoša.

Polisaharidno je cjepivo rutinski indicirano svim osobama starijim od 65 godina te djeci od navršenih 2 godine i odraslima <65 godina u sljedećim indikacijama:

- kronična bolest (kardiovaskularna, bubrežna, plućna, dijabetes, alkoholizam, ciroza, likvoreja)
- asplenija, anatomsko-kirurškog ili afunkcionalnog podrijetla
- imunokompromitirana djeca (bolest, kemoterapija, kortikosteroidi – visoke doze dulje od 14 dana)
- infekcija HIV-om
- okoliš ili okolnosti s povećanim rizikom pneumokokne infekcije.

U slučaju elektivne splenektomije, cjepivo treba primijeniti optimalno 2 tjedna prije zahvata, ili, ako se kasnilo, što prije moguće, uključujući i nakon zahvata. Isti optimalni razmak preporučuje se i



Slika 1. Imuni odgovor na čisti i na konjugirani polisaharidni antigen

prije počinjanja imunosupresivne ili terapije. Osobe u kojih vakcinalni status nije siguran, ali imaju jasnu indikaciju, trebaju dobiti cjepivo unatoč mogućnosti da su prethodno ipak bile cijepljene.

Ciljne skupine za pneumokoknu polisaharidnu vakcinu i vakcinu protiv influence se često poklapaju. Cjepiva se mogu dati istovremeno u dva različita mjesta.

U inače zdravih osoba imunost ostvarena nakon polisaharidnog cjepiva čini se trajnom. Titrovi protutijela opadaju 5-10 godina nakon cijepljenja, ali to ne znači da zbog toga automatski pada zaštita. Imunost se zasniva na T-neovisnom imunom odgovoru, pa revakcinacija ne mijenja bitno razinu protutijela, te se stoga rutinski ne preporučuje. Ipak, revakcinacija se preporučuje djeci s navršene 2 godine i odraslima koji imaju osobito visok rizik obolijevanja od invazivne pneumokokne bolesti ili imaju faktore koji ih predisponiraju bržem opadanju antipneumokoknih protutijela (TABLICA 1). Njima se preporučuje samo 1 doza revakcinacije, i to 5 ili više godina od prve doze. Izuzetno, revakcinacija se može dati već za 3-5 godina djeci s najvišim rizikom teške pneumokokne bolesti ukoliko u trenutku planirane revakcinacije imaju manje od 10 godina, i makar su ranije primili konjugirano cjepivo.²

Nuspojave se u najvećem broju cijepljenika ograničavaju na lokalnu reakciju u vidu crvenila, otoka i bolnosti (u 30-50% cijepljenika) koja se javlja i prolazi unutar 48 h od cijepljenja. Umjereno teške sistemske reakcije – mijalgije i temperature – javle se u <1% cijepljenika.

Kontraindikacije za cijepljenje su alergijske reakcije na komponente cjepiva ili alergijska reakcija zabilježena nakon prethodne doze istog cjepiva. Kao i za sva ostala cjepiva, cijepljenje se odlaže ukoliko je osoba u fazi umjerene ili teške akutne bolesti do oporavka. Trudnice se ne trebaju cijepiti, iako do sada nije zabilježeno da je bilo nuspojava u novorođenčadi čije su majke tijekom trudnoće primile cjepivo, ne znajući da su trudne. Također, trudnice su, u okviru ispitivanja u endemskim područjima trećeg svijeta, cijepljene u posljednjem tromjesečju trudnoće, što je rezultiralo značajno višom razinom transplacentno primljenih protutijela protiv pneumokoka u njihove novorođenčadi. Žene koje nose povišeni rizik obolijevanja od invazivne pneumokokne bolesti treba cijepiti prije nego zatrudne.

Konjugirano cjepivo

Konjugirano je cjepivo u upotrebi tek od 2000. g. (SAD), a sastoji se od 7 serotipova epidemiološki relevantnih na području Sjeverne Amerike, koji su 1978-1994. prouzročili 86% slučajeva pneumokokne bakterijemije, 83% meningitisa i 65% akutne upale srednjeg uha među djecom mladom od 6 godina (serotip: 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C, 6B). Antigeni su konjugirani na netoksičnu mutantu difterijskog toksina pod šifrom CRM197. Cjepivo se primjenjuje i.m. U fazi ispitivanja su 9 i 11-valentna cjepiva.

Konjugirano se cjepivo primjenjuje u 4 doze, nakon kojih više od 90% djece mlade od 2 godine razvija protutijela na svih 7 sero-

Tablica 1. Osobe s osobito visokim rizikom obolijevanja od invazivne pneumokokne bolesti i indikacijom za revakcinaciju 23-valentnim polisaharidnim cjepivom (vidi tekst)²

Djeca ≥2 g. i odrasli <65 g.	Osobe ≥65 g.
<ul style="list-style-type: none"> • asplenijska (anatomska ili funkcijska) • HIV infekcija • leukemija, limfom • Hodgkinova bolest • multipli mijelom • generalizirana maligna bolest • kronično bubrežno zatajenje • nefrotski sindrom • stanja pod imunosupresijom (transplantirani, kronična imunosupresijska terapija) 	<ul style="list-style-type: none"> • sve osobe s navršeni 65 godina • osobe s navršeni 65 godina, ako su primile prvu dozu prije >5 godina i tada su imale <65 godina

tipova sadržanih u cjepivu. Pokazalo se imunogenim kako u zdrave djece, tako i u djece oboljele od anemije srpastih stanica i inficirane HIV-om. Konjugirano je cjepivo čak 97% zaštitno od invazivnih bolesti prouzročenih serotipovima iz cjepiva, te, zahvaljujući unakrsnim reakcijama, do 89% od drugih invazivnih serotipova. Ukupna zaštitnost od klinički dijagnosticirane upale pluća (svih uzroka) je 11%, a ako se kao kriterij uzme radiološki infiltrat od 2,5 cm, za čak 73%. Prema nekim podacima, u cijepljene je djece oko 7% manje upala srednjeg uha i 20% manje ugradnje ventilacijskih timpanostoma, no najnoviji radovi niječu znatniji efekt konjugiranog cjepiva na tijek recidivne upale srednjeg uha u djece.³ Nije sigurno kako se cijepljenje odražava na nazofaringealno kliconoštvo, ali za sada se čini da se ukupno kliconoštvo ne smanjuje, da se ne smanjuje udio rezistentnih sojeva u kliconoša, ali se pokazuje jasni trend da se sojevi pokriveni cijepljenjem zamjenjuju drugim sojevima⁴ kao i da se, unutar kliconoštva, rezistentni sojevi pokriveni konjugiranim cjepivom zamjenjuju drugim rezistentnim sojevima.⁵

Konjugirano se cjepivo preporučuje svojoj djeci u dobi <24 mj. te djeci u dobi 24-59 mj. s visokim rizikom obolijevanja od pneumokokne bolesti (vidi popis rizika u TABLICI 1). Djecu u toj dobnoj skupini (24-59 mj.) može se cijepiti i 23-valentnim polisaharidnim cjepivom. U toj dobnoj skupini pri izboru cjepiva (ako su oba cjepiva dostupna) obično se prvo daje konjugirano cjepivo, a zatim revakcinacija 23-valentnim polisaharidnim cjepivom. Odluka ovisi o odgovoru na dilemu dati visoko imunogeno cjepivo s manjim obuhvatom invazivnih sojeva (konjugirano) ili polisaharidno cjepivo sa širokom pokrivenošću invazivnih serotipova, ali u toj dobi još uvijek nešto slabije imunogenog. U slučaju izbora polisaharidnog cjepiva kao prvog, u djece do 10 godina s visokim rizikom, preporučuje se revakcinacija već nakon 3-5 godina. Konjugirano se cjepivo rutinski ne preporučuje djeci u dobi višoj od 59 mjeseci i odraslima. Rutinsko cijepljenje djece mlade od 24 mj. provodi se primovakcinacijom u 3 doze (s 2, 4 i 6 mj.) te revakcinacijom u dobi 12-15 mj., tako da se cjepivo primjenjuje istovremeno s drugim cjepivima predviđenim identičnim kalendarom i ritmom, ali u odvojenim brizgalicama i na odvojena mjesta. Minimalni razmak između doza mora biti 4 tj. u djece mlade od 12 mj. te 8 tjedana u one starije od 12 mj. Djeca koja se počinju cijepiti kasnije trebaju manji ukupni broj doza. Od dobi 7-12 mj. 2 doze u razmaku od 4 tj. + 1 dozu u dobi od 12-15 mj.; od dobi 12-23 mj. 2 doze u razmaku od najmanje 8 tjedana; u dobi od 24-59 mj. 1 dozu. Među necijepljenom djecom u dobi 24-59 mj. osobiti prioritet imaju mlada djeca (24-35 mj.), djeca američkih, osobito aljaških Indijanaca, američka djeca afričkog podrijetla te sva djeca koja polaze dječje vrtiće.

U slučaju da je dijete u dobi 25-59 mj., a ranije je kao visokorizično primilo polisaharidno cjepivo, preporučuje se cijepiti s 2 doze konjugiranog cjepiva, pa je najmanji razmak od prethodno dobivenog polisaharidnog cjepiva 2 mjeseca. Obrnuto, ako je visokorizično dijete prethodno cijepljeno konjugiranim cjepivom, treba dobiti polisaharidno cjepivo kada navrši 2 godine, ali tako da je od zadnje doze konjugiranog cjepiva proteklo najmanje 2 mjeseca.

Revakcinacija konjugiranim cjepivom nakon uredno provedenog cijepljenja rutinski se ne preporučuje.⁶

Nastavak na str. 138

Od nuspojava najčešće su manje lokalne reakcije u 10-20% cijepljenika, dok u 3% one mogu biti i značajnije, tj. rezultirati ograničenom pokretljivošću ekstremiteta. Nuspojave su češće nakon četvrte nego nakon prve 3 doze cjeviva. Od sistemnih nuspojava najčešća je temperatura oko 38°C (15-24%), no kako se cjevivo, i u studijama, primjenjuje uz DTP, nije moguće razgraničiti koji postotak febrilnih reakcija otpada na koju vakcinu. Uz konjungirano cjevivo nisu do sada zabilježene teške nuspojave.

Kontraindikacije za cijepjenje su alergijske reakcije na komponente cjeviva ili alergijska reakcija zabilježena nakon prethodne doze istog cjeviva. Kao i za sva ostala cjeviva, cijepjenje se odlaže ukoliko je osoba u fazi umjerene ili teške akutne bolesti, i to do oporavka.

Zaključak

Dva cjeviva protiv pneumokoka međusobno su komplementarna. Konjungirano cjevivo zaštićuje protiv razmjerno manjeg broja invazivnih sojeva, ali pokazuje zaštitnost već od rane dojenačke dobi. U odraslih nije ispitano, iako se računa da u toj dobi ne pokriva više od 50 do 60% invazivnih sojeva. 23-valentno polisaharidno cjevivo zaštićuje protiv >95% invazivnih sojeva, ali je imunogeno i zaštitno tek od navršene 2 godine života. Konjungirano se cjevivo može preporučiti za univerzalno cijepjenje sve dojenčadi i male djece do 2 godine, ukoliko je dostupno i ukoliko repertoar sadržanih serotipova pokriva najmanje 80% sojeva koji uzrokuju invazivne bolesti u toj populaciji djece. Polisaharidno se cjevivo pokazalo kao odličan booster u konjungiranim cjevivom prethodno cijepjene male djece, te kao primarno cjevivo za zaštitu selekcioniranih skupina osoba s navršene 2 godine s posebnim čimbenicima rizika invazivnih pneumokoknih bolesti. Niti jedno od cjeviva nije pokazalo nedvosmisleno zaštitu od neinvazivnih pneumokoknih bolesti (purulentni rinfaringitis, rinosinuitis i otitis media). Nisu zabilježene promjene pneumokokne osjetljivosti prema antibioticima, ali je nakon univerzalne primjene konjungiranog cjeviva, osim smanjenja pobola od invazivnih bolesti, došlo i do pomaka u strukturi predstavljenosti invazivnih serotipova. **M**

LITERATURA

1. Sherpa TY, Leaf HL. Pneumococcal Vaccination in Adults. *Curr Infect Dis Reports* 2005; 7:211-7.
2. WHO Position Paper. Pneumococcal vaccines. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78(14):97-120.
3. Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EA, Schilder AG. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 115(2):273-9.
4. Bogaert D, Veenhoven RH, Sluifster M, Wannet WJ, Rijkers GT, Mitchell TJ, Clarke SC, Goossens WH, Schilder AG, Sanders EA, de Groot R, Hermans PW. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. *J Clin Microbiol* 2005; 43(1):74-83.
5. Frazao N, Brito-Avo A, Simas C, Salclanha J, Mato R, Nunes Sonia, Sousa NG, Carrico JA, Almeida JS, Santos-Sanches I, de Lencastre H. Effect of the Seven-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine on Carriage and Drug Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children Attending Day-Care Centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(3):243-52.
6. CDC. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children using a pneumococcal conjugate vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(RR-9):1-35.