

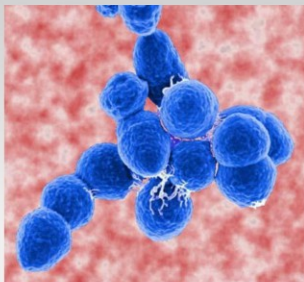


Doporučení pro pneumokokovou vakcinaci v dospělosti

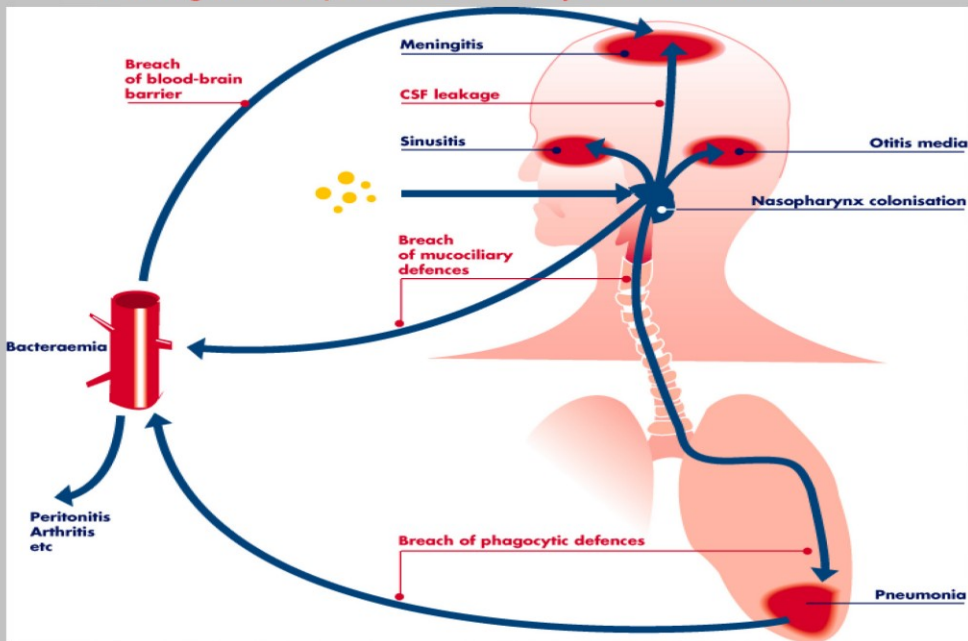
Roman Prymula

Proč očkovat proti pneumokokovým infekcím?

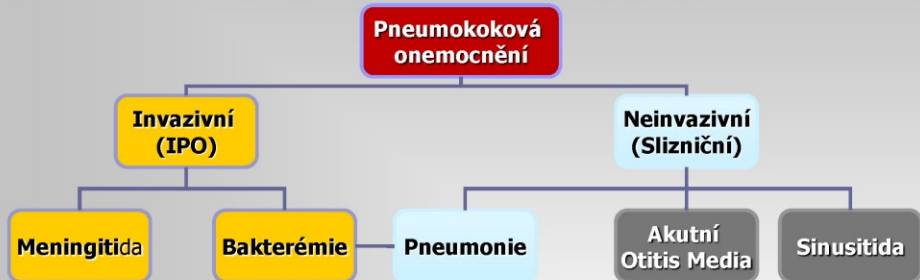
„Rezistence pneumokoků na běžně používaná antibiotika je vážný a narůstající problém na celém světě, komplikuje specifickou léčbu a podtrhuje potřebu účinného očkování proti pneumokokovým onemocněním“



Patogeneze pneumokokových onemocnění

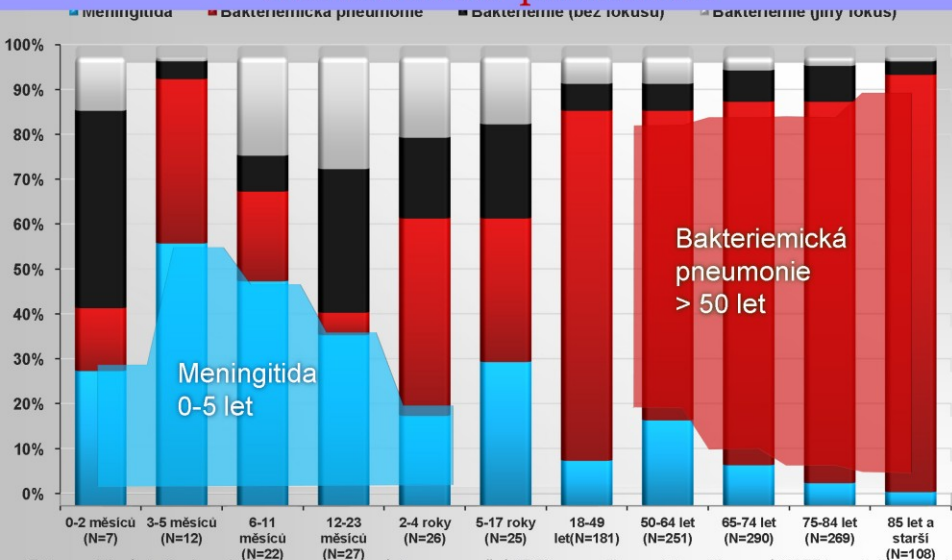


Hlavní klinické formy pneumokokových onemocnění



- Pneumokoková onemocnění mohou být rozdělena do kategorie invazivních a neinvazivních (slizničních) infekcí
- Neinvazivní formy onemocnění se mohou stát invazivními (např. pneumonie, pokud je doprovázena bakteriémií)
- Celková smrtnost u bakteriémie je 20 %, u starších osob až 60 %
- Celková smrtnost u meningitidy je 30 %, u starších osob až 80 %

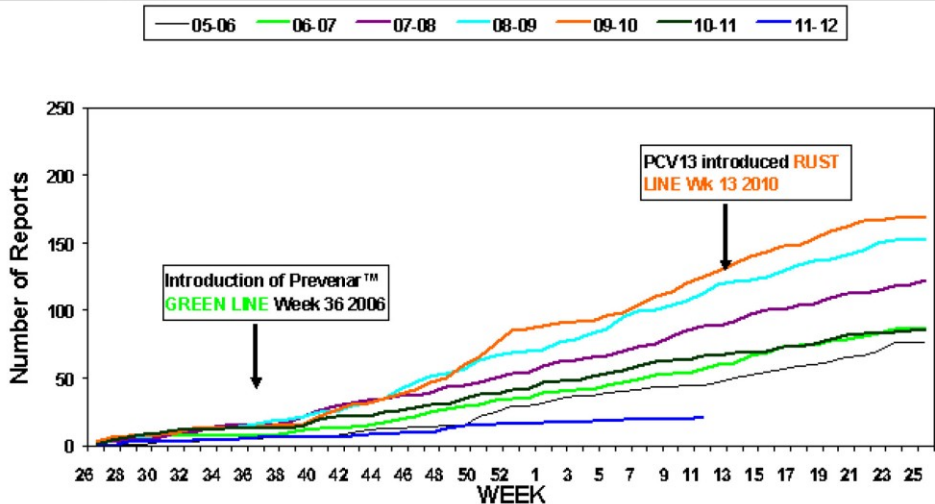
Více než 80% IPO u dospělých osob představují bakteriemické pneumonie¹



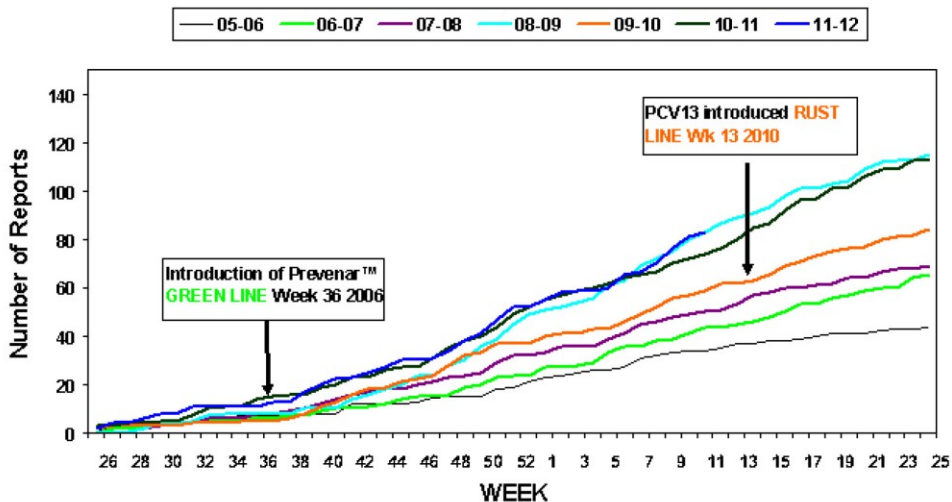
*Retrospektivní studie invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) - surveillance data z Nizozemí (1275 hospitalizovaných osob), červen 2004–červen 2006 před zavedením PCV-7

1. Adaptováno dle Jansen AGSC *et al.* Vaccine. 2009;27(17):2394-2401.

Kumulativní týdenní počet IPD způsobených jakýmkoliv ze šesti serotypů ve vakcíně Prevenar13™ ale ne v Prevenar 7™ : Děti ve věku < 2 roky Anglie a Wales po epidemiologických letech: červenec až červen (2005- dosud)



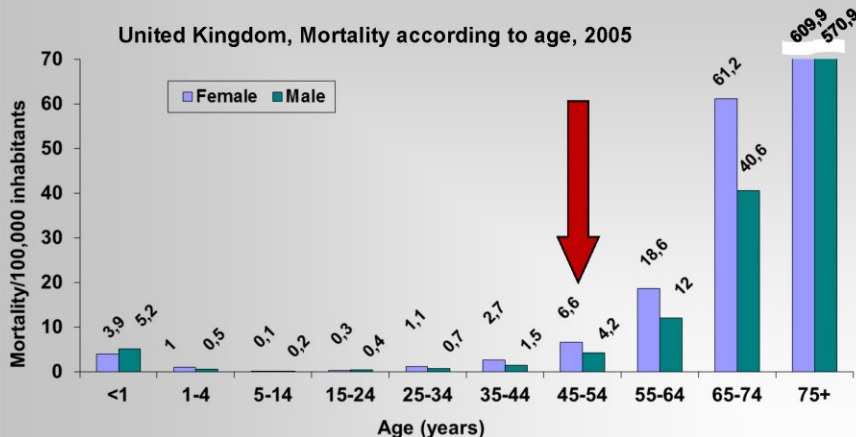
Kumulativní týdenní počet IPD způsobených jakýmkoliv ze serotypů, které nejsou ve vakcíně Prevenar13™: Děti ve věku < 2 roky Anglie a Wales po epidemiologických letech: červenec až červen (2005 - dosud)



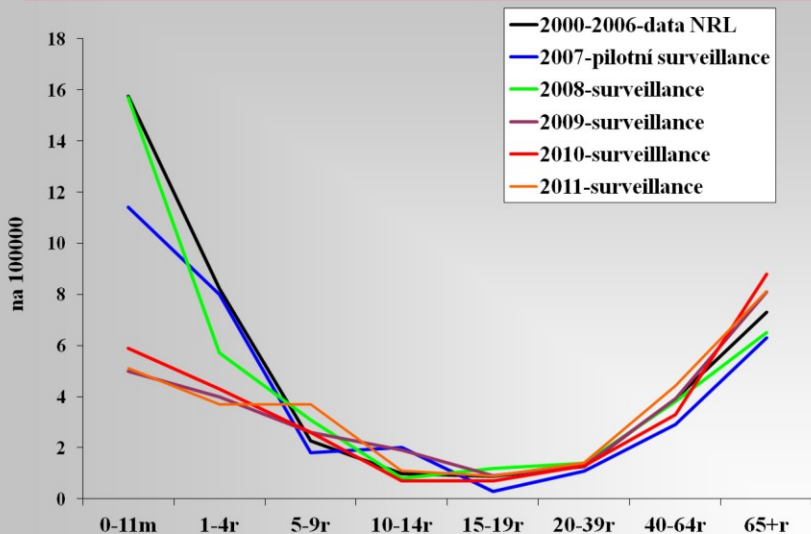
Klinická účinnost PCV u dětské populace

- Vakcíny licencovány na základě imunologických dat
- První klinické důkazy jsou k dispozici: obecně výborná účinnost
- Možná role proteinových vakcín

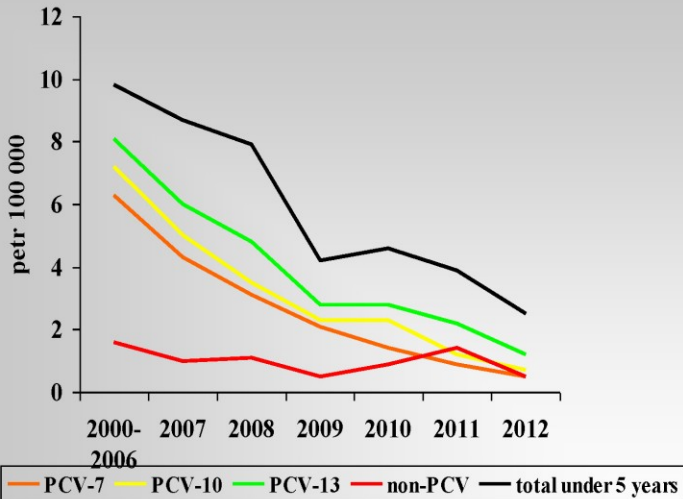
Vyšší mortalita na pneumonie (včetně komunitních) začíná od 45. roku věku



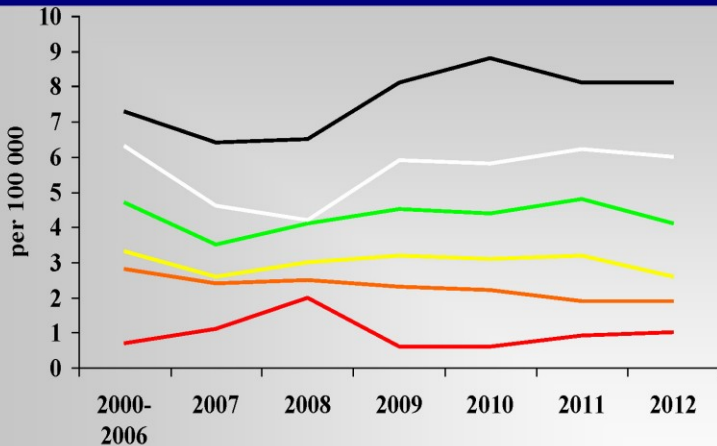
Invazivní pneumokokové onemocnění – věkově specifická nemocnost ČR, 2000-2011



IP0 incidence podle PCV v ČR, 2000-2012, u dětí pod 5 let věku, 2012 = předběžná surveillance data NRL SZÚ



IP0 incidence podle PCV v ČR, 2000-2012, u dětí nad 65 let věku, 2012 = předběžná surveillance data NRL SZÚ



PCV-7

PCV-10

PCV-13

PPV-23

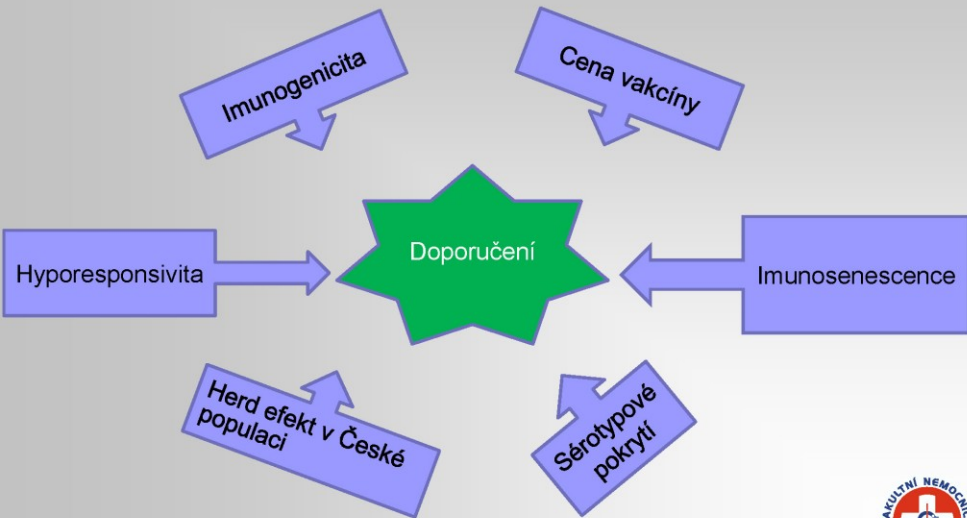
non-PCV and PPV

total above 65 years

IPD – absolutní počet podle kohort a sérotypů, CZ leden – září 2012 – data NRL

Typ	0-11m	1-4	5-9	10-14	15-19	20-39	40-64	65+	Všechny
4						1	5	3	9
6B							2	2	4
9V			1			1	1	10	13
14	1				1	5	1	7	15
18C						2	2	2	6
19F						1	1		2
23F		1	1			1	3	3	9
1			1	1	2	1	7	3	14
5									
7F			1			1	4	3	9
10val	1	1	4	1	3	13	26	32	81
3				1		2	19	11	34
6A		1					2	3	6
19A		1				3	2	3	9
13val	1	3	4	2	3	18	49	80	130
23val	1	2	4	2	3	20	65	89	165
Nonval		1		1		3	4	12	21
Nontyp		1	4	2	1	7	11	14	40
Celkem	1	5	8	5	4	30	82	97	232

Faktory ovlivňující tvorbu doporučení



Rizikové faktory pro pneumokokové onemocnění

■ Věk

- <2 roky (nezralý imunitní systém)
- ≥65 let (imunosenescence)

■ Životní styl

- Alkoholismus
- Kouření

■ Nedostatečná funkce některých orgánů

- Funkční nebo anatomická asplenie
- **Chronické onemocnění srdce (10x vyšší riziko)*, plic (7x vyšší riziko)*, jater a ledvin**
- Únik mozkomíšního moku
- Orgánová transplantace

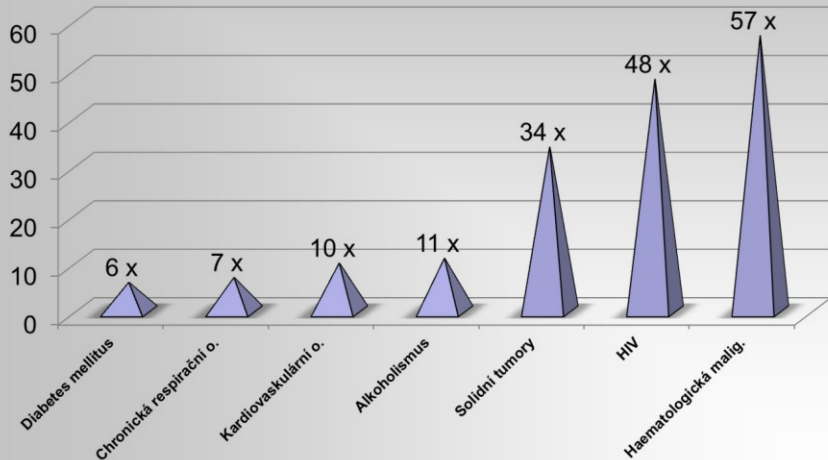
■ Imunosupresivní stavy

- **Diabetes mellitus (6x vyšší riziko)***
- Vrozená nebo získaná imunodeficiencie (včetně HIV)
- Hematologické malignity
- Transplantace hematopoetických buněk
- Imunosupresivní terapie (včetně systémových kortikoidů)

■ Jiné

- Kochleární implantáty

Riziko pneumokokových onemocnění je multiplikováno u chronicky nemocných dospělých



Možnosti prevence



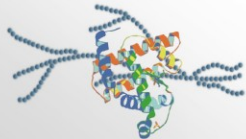
Historie vývoje pneumokokových vakcín

- 1911 - první rozsáhlá studie s celobuněčnou pneumokokovou vakcínou
- 1946 - hexavalentní vakcíny
- 1977 - 14-ti valentní vakcína
- 1983 - 23-ti valentní polysacharidová vakcína (PPV23)

- od 80.let začíná vývoj konjugovaných vakcín

- 2000 – uvedení první konjugované vakcíny Prevenar (PCV7) pro dětskou populaci v USA
- 2009 - Synflorix
- 2010 - Prevenar 13 (PCV13) nahrazuje Prevenar
- 2011 - schválení indikace pro dospělé osoby PCV13
- ... proteinové vakcíny

Vlastnosti pneumokokových konjugovaných vakcín prokázané u dětí



Konjugované vakcíny

- Efektivní u dětí ¹
- Imunitní paměť ¹
- Booster efekt³
- Není hyporesponzivita¹
- Redukce NPC (nazofaryngeálního nosičství) ²
- Herd efekt (nepřímá ochrana i neočkované populace) ³
- Dlouhodobá ochrana ^{1, 3}

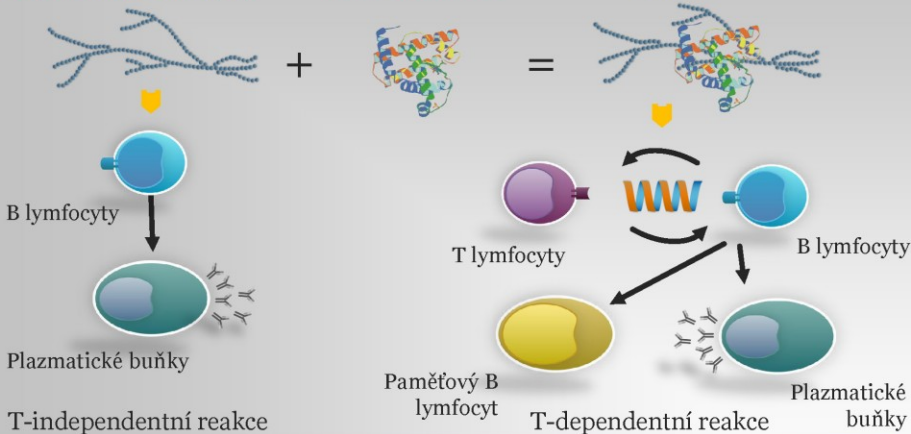
1. Blanchard-Rohner G *et al.* Expert Rev Vaccines. 2011; 10(5), 673–684.
2. Makela PH *et al.* Expert Rev Vaccines. 2002 Oct;1(3):399-410.
3. Pollard AJ *et al.* Nat Rev Immunol. 2009;9:213-220.

Rozdíl v imunitní odpovědi na polysacharidovou a konjugovanou vakcínu

Polysacharidové antigeny

Imunogenní nosič

Konjugovaná vakcína



Konjugace na bílkovinný nosič vede k tvorbě protilátek s vysokou funkční aktivitou a k produkci paměťových B lymfocytů ^{1,2}

Studie 004: PCV13 vs PPSV23 u neočkovaných subjektů ve věku 60–64, OPA GMT poměr (1 měsíc po dávce)

PCV13 < PPSV23

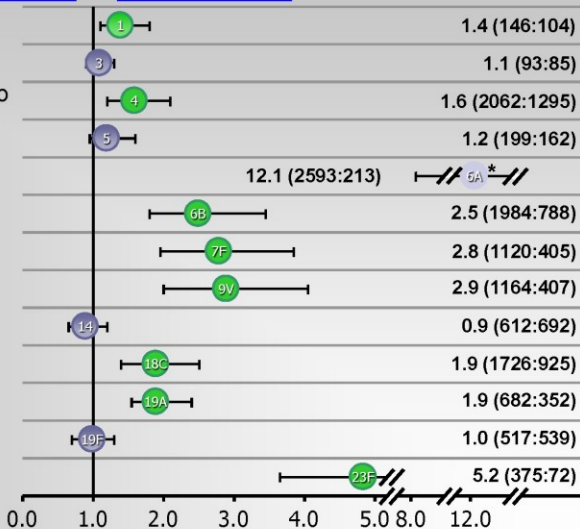
PCV13 > PPSV23

Primární cíl:

- Kritérium non-inferiority splněno pro všechny sérotypy

Sekundární cíl:

- Superiorní odpověď u 8 z 12 společných serotypů
- Superiorní odpověď u serotypu 6A



*Serotyp 6A není zahrnut v PPSV23.

Studie 3005: Pivotní srovnání noninferiority u osob ve věku nad 70 let, dříve očkovaných PPSV23, OPA GMT Ratio (1 měsíc po 1 dávce)

PCV13 < PPSV23

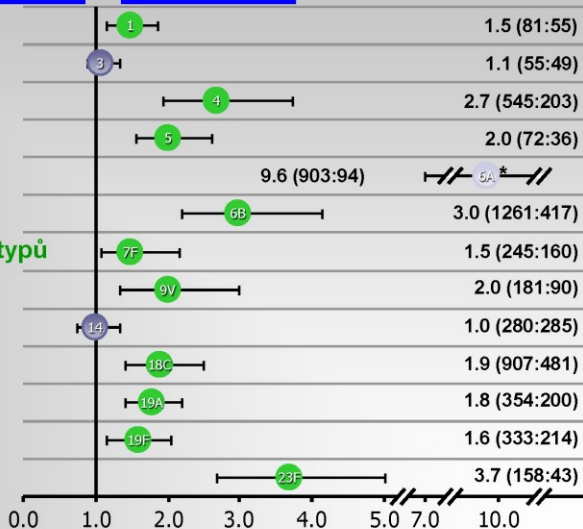
PCV13 > PPSV23

Primární cíl:

- Kriterium noninferiority splněno pro všechny sérotypy

Sekundární cíl:

- Superiorní odpověď u 10 z 12 společných serotypů
- Superiorní odpověď serotypu 6A



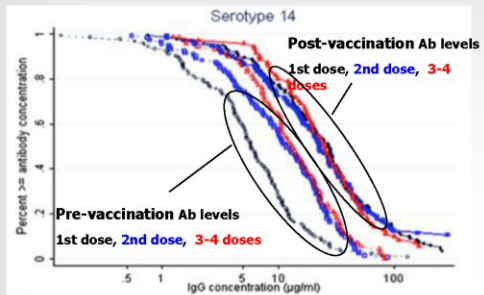
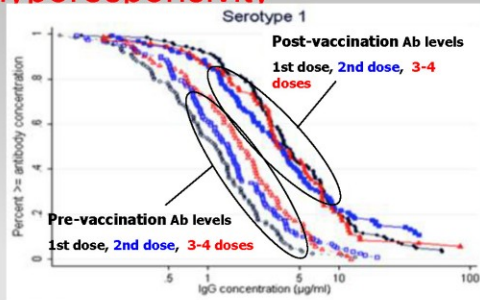
*Serotyp 6A není zahrnut v PPSV23.

GMT, geometrický průměr titrů; OPA, opsonophagocytosis assay.

Hyporesponsivita ano nebo ne?






Opakovaná PPV23 revakcinace dospělých 55-74 let: není evidence hyporesponsivity

- PPV23 očkování , ≥ 6 leté intervaly:
 - skupina 1: 1. dávka - 123 subjektů
 - skupina 2: 2. dávka - 121 subjektů
 - Skupina 3: 3. dávka & 4. dávka - 71(IgG a OPK) měřeny 30 dnů později u serotypů 1, 4, 6B, 14 a 19F
- není průkaz hyporesponsivity



Pokrytí IPO sérotypů PPV23 vs. PCV13

Průměrný rozdíl je **15%** mezi PPV23 vs. PCV13

					Sérotypové pokrytí		
Autor, rok	Země a rok zavedení PCV7	Období	Věk (roky)	Počet izolátů (N)	PPV23 (%)	PCV13 (%)	Rozdíl PPV23-PCV13 (%)
Pilishvili 2010	 USA konec 2000	2006–2007	≥65	1432	64.7	49.9	14.8
Kellner 2009	 Kanada Konec 2002	2007	≥16	175	83.4	66.7	17.4
Varon 2009	 Francie 2003	2008	≥16	786	80.8	65.4	15.4
Imöhl 2009	 Německo 2002	2003–2006	≥16	519	91.1	76.7	14.4
Imöhl 2010	 Německo 2002	2002–2006	≥16	1,659	88.7	76.3	12.4

Chronická onemocnění, která jsou indikací k aplikaci PPV23 nebo PCV13

Skupina (riziková)	Chronické onemocnění nebo indikace	Preferovaná vakcína	
		≤60 let	>60 let
Imunokompetentní osoby	Chronická srdeční onemocnění (včetně městnavého selhávání a kardiomyopatie)	PPV23	PCV13
	Chronické plicní onemocnění (včetně emfysému a astmatu)	PPV23	PCV13
	Diabetes mellitus	PPV23	PCV13
	Chronická onemocnění jater	PPV23	PCV13
	Únik mozkomíšního moku	PPV23	PCV13 + PPV23
	Kochleární implantát	PPV23	PCV13+ PPV23

Osoby s funkční nebo anatomickou asplenií	Srpkovitá anémie nebo jiné hemoglobinopatie	PCV13 + PPV23
	Vrození či získaná asplenie, hyposplenie nebo splenektomie	PCV13 + PPV23
Imunokompromitované osoby	Vrozený nebo získaný imunodeficit	PCV13 + PPV23
	HIV infekce	PCV13 + PPV23
	Chronické selhání ledvin	PCV13 + PPV23
	Nefrotický syndrom	PCV13 + PPV23
	Leukemie	PCV13 + PPV23
	Lymfomy (Hodgkinova nemoc)	PCV13 + PPV23
	Generalizované nádorové onemocnění	PCV13 + PPV23
	Imunosupresivní léčba, včetně dlouhodobé aplikace kortikosteroidu	PCV13 + PPV23
	Orgánové transplantace	PCV13 + PPV23
	Transplantace kmenových buněk	PCV13+PCV13+PPV23
	Mnohočetný myelom	PCV13 + PPV23

Kteří pacienti mají vyšší riziko IPO ? Komu nabídnou očkování primárně?

- riziko narůstá s věkem (zejména pak nad 60 let)
- pacienti se sníženou imunitou
 - imunodeficientní pacienti (hematolog. malignity, HIV aj.),
 - asplenie
 - imunosupresivní terapie (např. chemoterapie, kortikosteroidy)
- pacienti s komorbiditami:
 - diabetes mellitus
 - chronické onemocnění ledvin či jater
 - chronické onemocnění plic či srdce (např. astma, CHOPN, chronická bronchitida)
- pacienti dlouhodobě hospitalizovaní
- kuřáci

Závěr

- Herd efekt, pokles imunity ve stáří, hyporesponsivita
- Doporučení pro PCV13 je na základě imunogenity a non-inferiority/superiority ve vztahu k PPV23.
- Výsledky účinnostních studií s PCV13 jsou očekávány v roce 2013-2014.
- PPV23 i PCV13 je možno kombinovat s vakcínou proti chřipce.
- Nad 70 let věku může mít očkování/přeočkování s PPV23 výrazně nižší účinnost.
- Tam, kde bylo schéma zahájeno PPV23, je možno přeočkovat po pěti letech PCV13. Pokud byla předchozí dávka PPV23 aplikována po 60. roce věku je přeočkování 1 dávkou PCV13 po pěti letech preferováno (podle ACIP již po 1 roce).
- U imunosuprimovaných jedinců je doporučováno po aplikaci PCV13 aplikovat s odstupem 2-6 měsíců PPV23 z důvodu rozšířeného pokrytí.
- U transplantace kmenových buněk: 2x PCV13, 1x PPV23

