

# Пневмококови ваксини

## Състояние, проблеми и перспективи

Доц. д-р Ат. Мангъргов

Началник на I<sup>во</sup> детско отделение, Инфекциозна болница - гр. София

*Streptococcus pneumoniae* е сред най-честите бактериални патогени, предизвикващи инвазивни заболявания при деца и възрастни. Неговият най-важен патогенен фактор е полизахаридната капсула. Посредством серологично типизиране при *S. pneumoniae* са доказани над 90 серотипа капсулни антигени<sup>[9]</sup>. Заболяванията, причинявани от *S. pneumoniae* са остър отит на средното ухо, бактериална пневмония, менингит и сепсис. Честотата им е най-висока в най-ранната детска възраст - до 2 год., поради незрялата имунна система през първите две години от живота и невъзможност да се реагира адекватно на капсулните бактериални полизахариди. Пневмококовата инфекция е здравен проблем в глобален аспект както поради тежкото протичане, така и поради резистентността на много от серотиповете *S. pneumoniae* към повечето антибактериални препарати. Всяка година инфекции, причинени от *S. pneumoniae* причиняват смъртта на над 1 милион деца под 5 год. по целия свят, както и на значителен брой възрастни<sup>[20]</sup>.

### ■ Пневмококови полизахаридни ваксини

Първата, създадена през 1983 г. ваксина за профилактика на пневмококовите заболявания е полизахаридната 23-валентна ваксина (PPSV-23) Pneumo 23<sup>®</sup>, която покрива над 90% от преобладаващите серотипове в западните европейски страни. PPSV-23 включва следните серотипове: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, и 33F. Ваксината не е достатъчно протективна за бебета, тъй като тази група пациенти показва слаб имунен отговор към Т-независимите антигени, каквито са чистите полизахаридни антигени на *S. pneumoniae*<sup>[3]</sup>.

Неконюгираните с белтъчен носител пневмококови полизахаридни ваксини предпазват от инвазивни пневмококови заболявания, но не предпазват от отит, синусит, пневмония поради това, че не създават достатъчно напрегнат имунитет върху лигавиците<sup>[4]</sup>. Прилагането на PPSV-23 в детската възраст не бива да става за сметка на конюгатните ваксини.

### ■ Пневмококови конюгатни ваксини

При конюгатните ваксини полизахаридните антигени се конюгират с протеини, които индуцират много посилен и траен Т-клетъчно зависим имунен отговор към белтъка носител и полизахаридите, което предизвиква имунна памет и прави тези ваксини високоефикасни както при кърмачета, така и при по-големи деца и възрастни. Основното, което ги отличава от полизахаридните ваксини е осигуряването на достатъчно напрегнат и дълготраен имунен отговор още от 2-месечна възраст, предпазващ не само от инвазивни заболявания, но и от отити и пневмонии<sup>[1,2,3]</sup>.

7-валентната пневмококова конюгатна ваксина PCV-7 (Prevenar<sup>®</sup>) е в употреба от 2000 г. Ваксината включва полизахариди от 7 серотипа *S. pneumoniae*, които са сред най-честите причинители на пневмококови инфекции в детската възраст: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, натоварени върху белтъка носител CRM197 - нетоксичен рекомбинантен вариант на дифтерийния токсин. Prevenar<sup>®</sup> (PCV-7) е първата пневмококова ваксина, предназначена

на за употреба при деца на възраст от 2 месеца до 5 години. Ваксината може да се прилага и при по-големи, но основно е насочена към ранната детска възраст, където поради незрялост на имунната система, полизахаридните неконюгатни ваксини са недостатъчно ефективни. Тя бе регистрирана в над 100 страни и включена в имунизационните календари на над 40, като от 2010 г. е заменена от по-новата PCV-13 (Prevenar-13<sup>®</sup>)<sup>[5]</sup>.

От март 2009 година се предлага и 10-валентната пневмококова конюгирана ваксина (PCV-10, Synflorix<sup>®</sup>). Предназначена за рутинна имунизация на деца от 6 седмици до 2 години за профилактика на инвазивната пневмококова инфекция и остър отит на средното ухо. PCV-10 съдържа полизахариди на 10 различни серотипа *S. pneumoniae* (включените в PCV-7 серотипове 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F плюс серотипове 1, 5, 7F). Освен разширеният антигенен спектър, новото в нея е, че осем от пневмококовите антигени са конюгирани върху нов носител т.нар. D-протеин, получен от нетипизируем *H. influenzae*. От април 2010 г. ваксината е включена в задължителния имунизационен календар на Р. България.



От 2010 г. на пазара у нас е и най-новата 13-валентна пневмококова конюгатна ваксина (PCV-13, Prevenar-13®), съдържаща включените в PCV-7 и PCV-10 серотипове плюс серотип 3, 6A и 19A, всички натоварени върху белтъка носител CRM197.

### Очаквана ефективност на конюгатните ваксини

Ефективността на различните пневмококови ваксини се обуславя от циркулиращите в дадена общност серотипове на инвазивните *S. pneumoniae* щамове. Данните за нашата страна са твърде оскъдни. Проучването на Сечанова и сътр. (2009) определя очакваната ефективност от PCV-7 на 64.7%, от PCV-10 на 86.3% и от PCV-13 на 92.2% при деца до 5-годишна възраст и съответно на 9.09%, 36.36% и 63.64% при деца на 6-14-годишна възраст<sup>[6]</sup>. При отчитане на кръстосаната имуногенност на серотиповете от една серогрупа, потенциалният ефект на използваните конюгатни ваксини се завишава допълнително. Подобни резултати има за Англия и Уелс<sup>[10]</sup>, Холандия<sup>[19]</sup> и други страни, където освен това е извършван и анализ за очаквания икономически ефект от прилагането на PCV-10 и PCV-13 в сравнение с PCV-7 (Табл. 1 и 2, Фиг. 1 и 2).

### Очаквани проблеми

Опитът с PCV-7, рутинно използван в САЩ, Канада и др. страни от 2000 г. насам, показва, че масовото използване на конюгатни пневмококови ваксини води до драстично намаляване на инвазивните пневмококови заболявания, като за включените във ваксините серотипове намалението достига до 100%. Не по-малко значение има и намаляването на неинвазивните пневмококови заболявания - отит на средното ухо и бактериална пневмония. Проблем е увеличаването на честотата на инвазивни и неинвазивни пневмококови заболявания, предизвикани от невключени във вак-

**ТАБЛИЦА 1**

Серотипово разпределение на 51 щама *S. pneumoniae*, изолирани от деца с инвазивни инфекции до 5 г. в България и връзка с ваксиналните серотипове, включени в конюгатните пневмококови ваксини (PCV)<sup>[6]</sup>

Серотип (ST)	Брой изолати (n)	PCV-7*	PCV-10*	PCV-13*
19 F	8	*	*	*
19 A	2			*
14	6	*	*	*
23 F	6	*	*	*
9 V	5	*	*	*
6 B	5	*	*	*
5	5		*	*
7 F	5		*	*
1	1		*	*
18 C	2	*	*	*
3	1			*
10	1			
11	1			
4	1	*	*	*
NT	1			
Общ брой серотипирани	51	51	51	51
Брой ST включени в PCV		33	44	47
%ST включени в PCV		64.7	86.3	92.2

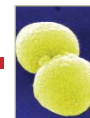
\*Серотиповете, влизащи във формулата на конюгатните пневмококови ваксини са отбелязани със звездичка  
NT - Нетипабилен щам с всички антисеруми

**ТАБЛИЦА 2**

Серотипово разпределение на 11 щама *S. pneumoniae*, изолирани от деца на 6-14 г. в България и връзка с ваксиналните серотипове, включени в конюгатните пневмококови ваксини (PCV)<sup>[6]</sup>

Серотип (ST)	Брой изолати (n)	7-PCV*	10-PCV*	13-PCV
19 F	-			
19 A	1			*
14	1	*	*	*
23 F	-			
9 V	-			
9A	-			
9N	1	-	-	-
6B	-			
5	-			
7 F	-			
1	3	-	*	*
18 C	-		*	*
3	1	-	-	*
10	1		*	*
D	2	-	-	-
11	-			*
15B	1	-	-	-
4	-			
NT	-			
Общ брой серотипирани	11	11	11	11
Брой ST включени в PCV		1	4	7
%ST включени в PCV		9.09%	36.36%	63.64%

\*Серотиповете, влизащи във формулата на конюгатните пневмококови ваксини са отбелязани със звездичка  
NT - Нетипабилен щам с всички антисеруми



## ФИГУРА 1

### Очаквано покритие на циркулиращите инвазивни серотипове *S. pneumoniae* от пневмококовите конюгатни ваксини в Англия и Уелс<sup>[10]</sup>

From July 2005 to June 2006, 797 cases of IPD in children under 5 years of age were reported to the Health Protection Agency Centre for Infections. By the end of epidemiological year 2007/2008 this number had dropped by 41% to 470 cases. There was no significant reduction in cases in ≥ 5 years olds.

Percentages of all IPD caused by serotypes covered by PCV7, PCV10 and PCV13 are shown below

Age group	Year	Number	PCV7	PCV10	PCV13
< 5 years	2005/2006	797	70%	81%	92%
	2007/2008	470	34%	53%	74%
≥ 5 years	2005/2006	5514	42%	62%	75%
	2007/2008	5498	28%	46%	67%

сините серотипове. Така например според доклад, публикуван в *Morbidity and Mortality Weekly Report* от 4 600 случая на инвазивна пневмококова болест при деца под 5-годишна възраст в САЩ за 2007 г., когато е прилагана PCV-7, 2 900 (69%) са от серотипове, съдържащи се в PCV-13 и биха били предотвратени с нейното използване. Особено актуален е съдържащият се единствено в PCV-13 серотип 19A, при който липсва кръстосан имунитет с 19 F, и при който се наблюдава увеличаване на причиняваните от него инвазивни пневмококови заболявания, достигаш до 253%<sup>[8,11,12,13,14,16]</sup>.

Аналогичен е проблемът и при серотип 6A, при който също липсва кръстосан имунитет със серотип 6B, и който е причина за увеличаващия се брой пневмококови заболявания<sup>[7]</sup>. В Хонг Конг е наблюдавано увеличение на случаите на инвазивна пневмококова болест, причинени от серотип 3 от 1 през 2009 г., на 6 през 2010<sup>[18]</sup>.

С повсеместното прилагане на новите PCV-10 и PCV-13 може да се очаква поява на инвазивни и неинвазивни пневмококови заболявания, причинени от други невключени във ваксините серотипове.

#### Препоръки относно прилагането на пневмококовите ваксини:

- PCV-10 се препоръчва за всички деца до 24-мес. възраст.

## ФИГУРА 2

### Очаквана полза от пневмококовите конюгатни ваксини в Англия и Уелс<sup>[10]</sup>

Scenario	PCV10		PCV10 less 19A		PCV13	
	Costs saved/£	QALYs gained	Costs saved/£	QALYs gained	Costs saved/£	QALYs gained
Base case	884,000	717	1,036,000	1029	1,319,000	1115
Low case fatality	884,000	486	1,056,000	807	1,319,000	740
Low vaccine efficacy	732,000	593	842,000	804	1,057,000	903
3.5% discount rate	636,000	225	841,000	334	810,000	359
3.5%/1.5% discount rate	535,000	405	841,000	593	810,000	636
3 year time horizon	338,000	326	436,000	663	667,000	646
5 year time horizon	803,000	454	831,000	733	864,000	815
10 year time horizon	697,000	574	855,000	892	1,105,000	952

QALY - Quality Adjusted Life Year - удължена година живот с коригирано качество на живота.

При начало на:

- 2-6-месечна възраст - 3+1 дози.
- 7-11-месечна възраст - 2+1 дози.
- 12-24-месечна възраст - 2 дози в интервал 2 месеца.

До 12-месечна възраст минималният интервал между дозите е 1 месец, а след 12-месечна възраст - 2 месеца.

Бустерната доза се прави през втората година, обикновено на 12-13-месечна възраст, но не по-малко от два месеца след предходната. Предстои разширяване на индикациите на PCV-10 за приложение при деца до 5-годишна възраст.

- PCV-13 се препоръчват за всички деца от 2- до 59-месечна възраст (American Academy of Pediatrics)<sup>[15]</sup>.

Препоръчаните схеми за прилагане са 3+1 (2<sup>PM</sup>, 3<sup>TM</sup>, 4<sup>TM</sup> месец и бустерна доза през втората година).

За начало на:

- 2-6-месечна възраст 3+1 дози.
- 7-11-месечна възраст 2+1 дози.
- 12-23-месечна възраст 2 дози в интервал минимум 2 месеца.
- 24-59 месеца (зdravi деца) - 1 доза.
- 24-71 месеца (деца с придружаващи заболявания) 2 дози (в интервал минимум 2 месеца).

До 12-месечна възраст минималният интервал между дозите е 1 месец, а след 12-месечна възраст - 2 месеца.

Бустерната доза се прави през втората година, обикновено на 12-13-месечна възраст, но не по-малко от два месеца след предходната<sup>[15]</sup>.

- PCV-13 се препоръчва за деца от 60- до 71-месечна възраст с хронични сърдечни и белодробни заболявания, захарен диабет, гръбначно-мозъчни фистули, кохлеарни импланти, хемоглобинопатии, HIV инфекция, хронична бъбречна недостатъчност и нефротичен синдром, имунодефицитни състояния, свързани с имunosупресивна или лъчетерапия при неоплазми, левкемии, лимфоми или органна трансплантация, вроден имунен дефицит<sup>[15]</sup>.

- PCV-13 се препоръчва като еднократна доза и за деца на възраст 6-18 години, които са изложени на повишен риск от инвазивна пневмококова болест поради хронични сърдечни и белодробни заболявания, захарен диабет, гръбначно-мозъчни фистули, кохлеарни импланти, хемоглобинопатии, HIV инфекция, хронична бъбречна недостатъчност и нефротичен синдром, имунодефицитни състояния, свързани с имunosупресивна или лъчетерапия при неоплазми, левкемии, лимфоми или органна трансплантация, вроден имунен дефицит, независимо дали са имунизирани преди това с PCV-7 или PPSV-23<sup>[15]</sup>.

- Единична допълнителна доза PCV-13 се препоръчва за всички деца, които са изцяло имунизирани с PCV-7, в това число и такива, които са получили PPSV-23. Допълнителната доза може да се даде най-малко 8 седмици след последната PCV-7 или PPSV-23<sup>[15]</sup>.

- Децата, изложени на повишен риск от инвазивна пневмококова



болест, поради посочени по-горе причини, трябва да получат също PPSV-23 на 2-годишна възраст или след 2-годишна възраст, колкото е възможно по-скоро след диагностициране на съответното хронично заболяване. Втора доза PPSV-23 се препоръчва 5 години след първата, общо не повече от две дози PPSV-23, поради рязкото спадане на имунния отговор при последващи дози<sup>[15]</sup>.

- На обсъждане подлежи евентуална препоръка за допълнителна доза PCV-13 за имунизирани с PCV-10.

## ■ Взаимозаменяемост на пневмококовите конюгатни ваксини

PCV-7 и PCV-13 се отличават единствено по броя на включените полизахаридни антигени, като при преминаване от първата към втората директно се заместват оставащите дози. Понастоящем няма публикувани имунологични данни относно взаимозаменяемостта на PCV-10 и PCV-13. Едно от малкото места с опит в преминаване от PCV-7 към PCV-10 и впоследствие от PCV-10 към PCV-13 е Хонг Конг. Местният експертен орган Scientific Committee on Vaccine Preventable Diseases (SCVPD) е стигнал до извода, че двете ваксини имат общи идентични полизахаридни антигени, конюгирани върху различни носители, което и в двата случая осигурява достатъчно добър имунен отговор, добра поносимост и минимална вероятност от нежелани реакции или неадекватен имунен отговор при преминаването от една от ваксината към другата. Такива реакции не са наблюдавани както при преминаването от PCV-7 към PCV-10, така и при последващата замяна на PCV-10 с PCV-13. И в двата случая е имало директно заместване на оставащите дози, без промяна на схемата за приложение<sup>[17,18]</sup>. ■

## КНИГОПИС:

1. Генов Е., Пневмококовите пневмонии вчера и днес. Практическа педиатрия, 2009, 3, 7-8.
2. Карчев Т., Възпаление на средното ухо в детската възраст - клиника и нови подходи за лечение и ограничаване на заболяемостта. Практическа педиатрия, 2009, 3, 8-10.
3. Мангъргов А., Пневмококови конюгатни ваксини или защо добрите воини не воюват. Практическа педиатрия, 2009, 3, 27-29.
4. Мангъргов А. Pneumo 23 в ерата на конюгатните ваксини. Медицинфо, 2009, 04, година IX, 74-76.
5. Мангъргов А., Prevenar®/Превенар (пневмококова захаридна конюгатна ваксина). Практическа педиатрия, 2009, 3, 16-18.
6. Сечанова Л., А. Александрова, И.Хайдушка, М.Средкова, К.Божкова, И.Митов., Очакван ефект на конюгираните Streptococcus pneumoniae ваксини за превенция на пневмококовите инфекции сред децата в България. Практическа педиатрия, 2009, 3, 3-6.
7. Bingen E, Levy C, Varon E, de La Rocque, Boucherat M, d'Athis P, et al. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27(3):191-9.
8. Hausdorff WP, Hoet B, Schuerman L: Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A? BMC Pediatr 2010, 10:4.
9. Henriksen J. Six newly recognized types of Streptococcus pneumoniae. J Clin Microbiol 1995; 33:2759-62.
10. Kaye P., R. Malkani, S. Martin, M. Slack, C. Trotter, M. Jit, R. George, E. Miller., Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in England & Wales after 7-valent conjugate vaccine (PCV7); potential impact of 10 and 13-valent vaccines [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1245581527892](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892).
11. Moore MR, Gertz RE Jr, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, et al. Population snapshot of emergent Streptococcus pneumoniae serotype 19A in the United States, 2005. J Infect Dis 2008;197(7): 1016-27.
12. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2007; 26(6):468-72.
13. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. JAMA 2007;298(15):1772-8.
14. Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010;201(1):32-41.
15. Recommendations for the Prevention of Streptococcus pneumoniae Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine(PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) Pediatrics 2010;126:186-190; originally published online May 24, 2010; Committee on Infectious Diseases DOI: 10.1542/peds.2010-1280.
16. Reinert R.R., M. Jacobs, S. Kaplan., Pneumococcal disease caused by serotype 19A: Review of the literature and implications for future vaccine development. Vaccine 28 (2010) 4249-4259.
17. Scientific Committee on Vaccine Preventable Diseases. Recommendations on the Interchangeability between 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. [http://www.chp.gov.hk/files/pdf/recommendations\\_on\\_the\\_interchangeability\\_between\\_pcv7\\_and\\_pcv10.pdf](http://www.chp.gov.hk/files/pdf/recommendations_on_the_interchangeability_between_pcv7_and_pcv10.pdf).
18. Scientific Committee on Vaccine Preventable Diseases. Recommendations on the Use of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Childhood Immunisation Programme [http://www.chp.gov.hk/files/pdf/recommendations\\_on\\_the\\_use\\_of\\_13valent\\_pneumococcal\\_conjugate\\_vaccine\\_in\\_cip.pdf](http://www.chp.gov.hk/files/pdf/recommendations_on_the_use_of_13valent_pneumococcal_conjugate_vaccine_in_cip.pdf).
19. Vermer P.S, de Greeff, L. Schouls, M. Al, H. de Melker. Seven, Ten or Thirteen? The cost-utility of infant vaccination with a 7-, 10- and 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Netherlands Presentation for ISPOR's 12th Annual European Congress, Paris, 2009. <http://www.ispor.org/awards/12euro/VA1.pdf>.
20. World Health Organization. WHO fact sheet. Last accessed Dec. 2008.