

FOTO SHUTTERSTOCK.COM

**HOVORME
O VEDE 48)**

PNEUMOKOKY 3) Ktorá účinnosť?

Vakcíny proti ťažkým pneumokokovým infekciám sú zamerané len na niekoľko vybraných kmeňov pneumokoka. Porovnáme si zloženie vakcín oproti slovenským podmienkam a ukážeme si, aké zložité je posudzovať ich účinnosť.

Už sme sa oboznámili s podivnosťami zavedenia pneumokokovej vakcíny do plošného očkovacieho programu na Slovensku, s necitlivou reklamnou kampaňou a odborníkmi s možnými konfliktmi záujmov (pozri *Dieťa 12/2017 – 1/2018*). [1] Teraz sa pozrieme na dostupné údaje o tom, aký efekt mohlo priniesť toto veľmi drahé a násilné opatrenie.

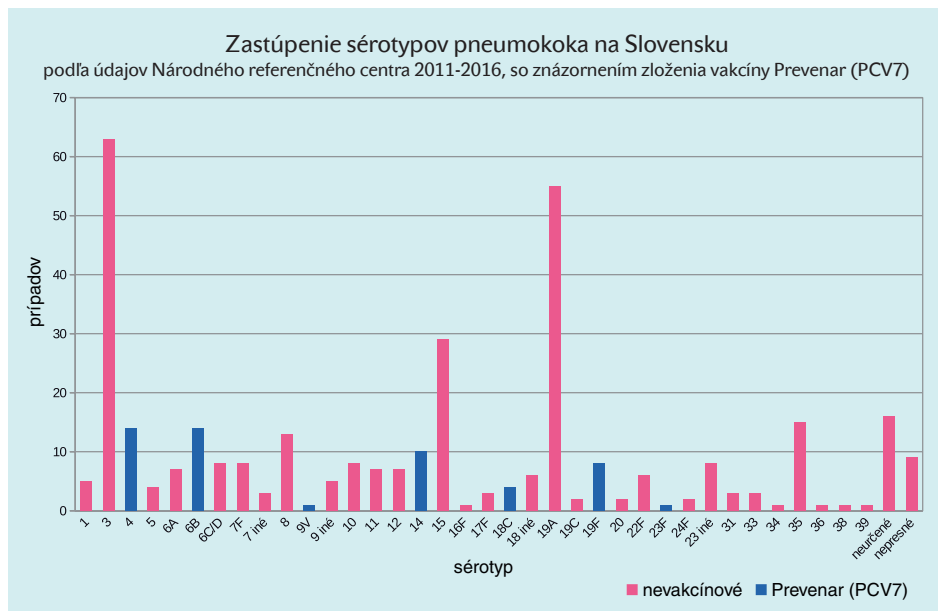
Slovensko nie je Amerika. Povinné očkovanie malých detí proti pneumokokom začalo v roku 2009 a ako prvá sa použila 7-valentná konjugovaná vakcína (vo všeobecnosti PCV7 z angl. *pneumococcal conjugate vaccine, 7-valent*) s názvom Prevenar firmy Pfizer. Ako vyplýva z názvu, obsahuje antigény 7 sérotypov pneumokoka.

Celkovo však poznáme vyše 90 sérotypov pneumokoka; ako sa vlastne vybralo práve týchto 7? Tak, že tieto sérotypy sa našli v mozgovomiechovom moku u 80 percent amerických detí s ťažkou invazívnou pneumokokovou infekciou, mladších ako 5 rokov. [2] Išlo teda o vakcínu stavanú na americké podmienky.

Podľa odhadov WHO z čias vstupu vakcíny na slovenský trh, závažné sérotypy kolujúce v Európe sa zhodovali s PCV7 na 70 až 79 percent; [3] ak je tak, jednoduchou matematikou vychádza, že tá istá vakcína mohla v Európe ovplyvniť najviac 56 až 64 percent meningitíd. Aká bola situácia na Slovensku?

V tom čase neexistovali presné údaje o tom, aké kmene pneumokoka sa vyskytujú na Slovensku, a teda do akej miery vôbec bude vakcína účinná. To je dosť povážlivé u vakcíny, ktorá sa plošne vynucuje na malých deťoch. Národné referenčné centrum pre pneumokokové nákazy (NRC), ktoré zhromažďuje údaje tohto typu, bolo zriadené až v roku 2011. [4 – 6]

Medzitým, v marci 2009 získala registráciu 10-valentná vakcína (PCV10) s názvom Synflorix (GSK) a v decembri 13-valentná (PCV13) s názvom Prevenar 13 (Pfizer). [7] Obe sú stále na trhu, pričom pôvodná 7-valentná verzia Prevenaru sa prestala používať. Výročné správy NRC uvádzajú výsledky sérotypizácie – určovania príslušných kme-



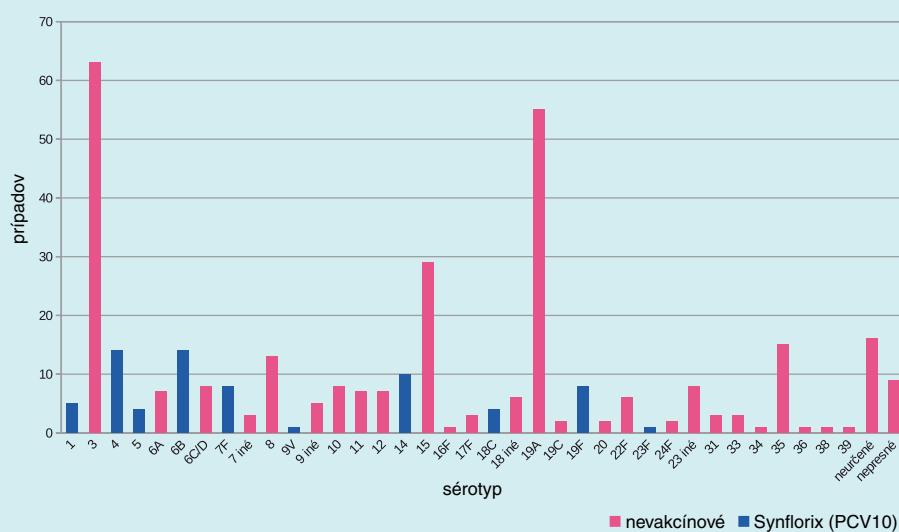
Tabuľka Sérotypové zloženie konjugovaných vakcín proti pneumokokom

Vakcína	Valentnosť	Antigénové zloženie (sérotypy)													
		1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	
Prevenar	7														
Synflorix	10														
Prevenar 13	13														

Poznámka: Ako vidíme, dosiaľ platilo, že vakcína s vyššou valentnosťou zahŕňa všetky sérotypy z menej valentných vakcín a je iba rozšírená o ďalšie sérotypy.

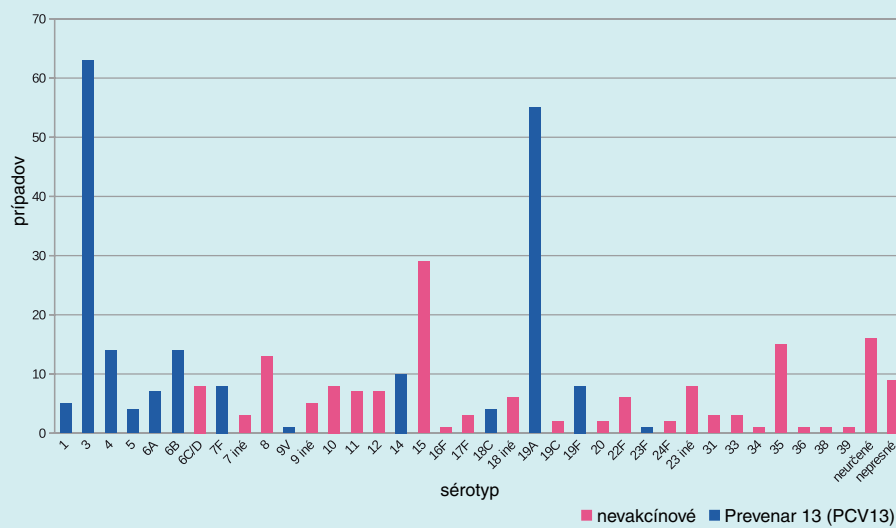
Zastúpenie sérotypov pneumokoka na Slovensku

podľa údajov Národného referenčného centra 2011-2016, so znázornením zloženia vakcíny Synflorix (PCV10)



Zastúpenie sérotypov pneumokoka na Slovensku

podľa údajov Národného referenčného centra 2011-2016, so znázornením zloženia vakcíny Prevenar 13 (PCV13)



ňov pneumokokov, ktoré sa našli vo vzorkách odobratých pacientom s vážnejšími pneumokokovými ochoreniami. [8] Tieto údaje predstavujú síce obmedzený, no nakoniec najlepší dostupný obraz o situácii na Slovensku. Porovnali sme ich s vakcínovými sérotypmi. [9 – 11]

Celkovo správy NRC identifikujú sérotypy u 369 ochorení. Prvá vakcína (PCV7) ich svojím zložením zasahuje len veľmi slabo. Plošné povinné očkovanie sa veľmi ťažko ospravedlňuje, keď dosiať iba 54 (15 percent) zo skúmaných ochorení spôsobili vakcínové kmene. Teraz ešte porovnajme, o koľko sa situácia zlepšila zavedením nových vakcín: PCV10 sérotypovo pokrýva 84 prípadov (23 percent) a PCV13 spolu 209 prípadov (57 percent); na prvý pohľad vidno, že tento podstatne lepší výsledok sa dosiahol vďaka zaradeniu sérotypov 3 a 19A, ktoré spôsobujú spolu až tretinu ochorení.

Tieto výsledky nevyzerajú príliš povzbudivo, avšak predstavujú len hrubý pohľad

a nestačia na získanie dostatočnej predstavy o účinku vakcín. Musíme vziať do úvahy mnoho ďalších faktorov a kritérií. Napríklad, započítané sú ochorenia vo všetkých vekových kategóriách, čo síce poskytuje úplnejší obraz o sérotypoch kolujúcich na Slovensku a pomôže nám rozvinúť problematiku aj v budúcej časti seriálu, ale v užšej kategórii (u malých detí) sa obraz môže líšiť. Na sérotypový záber sa celkovo dá pozeráť cez rozličné kritériá; výrobca PCV13 napríklad uvádza, že pokrýva viac než 90 percent sérotypov spôsobujúcich invazívne pneumokokové ochorenia (IPO) rezistentné na antibiotiká. [11] Výrobca PCV10 zase uvádza, že pokrýva sérotypy, ktoré v Európe spôsobujú približne 56 až 90 percent IPO u detí mladších ako 5 rokov. [10] Otázkou, samozrejme, je, do akej miery tieto odhady z čias zavedenia vakcín ešte platia, nakoľko sa zdá, že situácia sa v priebehu rokov mení a existuje hypotéza, že sa to deje vplyvom očkovania (touto témou sa budeme zaoberať neskôr). Podľa ECDC (*The European Centre for Disease*

Prevention and Control – Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb) v roku 2015 v Európe až 72 percent IPO u detí mladších ako 5 rokov spôsobili také sérotypy pneumokoka, ktoré nepokrýva žiadna konjugovaná vakcína. [12]

Do úvahy by sme mali zobrať aj účinnosť vakcíny proti jednotlivým sérotypom, pretože, napodiv, je veľmi rôznorodá a poskytuje mnoho prekvapení, podivných javov a vo výsledku sa veľmi ťažko vyhodnocuje.

KLINICKÁ ÚČINNOSŤ

Pred schválením prvej vakcíny (PCV7) prebehli klinické skúšky, ktoré hodnotili jej účinnosť proti trom skupinám ochorení: IPO, zápalu stredného ucha (ZSU) a zápalu pľúc. Podotkneme, že sa neskúmala účinnosť z pohľadu *akéhokoľvek* pneumokokového ochorenia, preto sa napríklad klinicky neprekázalo, že by vakcína bránila bežným infekciám dýchacích ciest.

Štúdia D118-P8 odhadla účinnosť proti IPO spôsobeným vakcínovými sérotypmi (VS) až na 100 percent, avšak len pri pomerne širokom intervale významnosti ($p=0,063$). Na hladine významnosti 95 percent vychádza účinnosť v rozsahu 75 až 100 percent (81, resp. 87 percent pri jednostrannom intervale). Všeobecná účinnosť proti IPO spôsobeným akýmkoľvek pneumokokom vyšla 86 percent pri širokom intervale významnosti ($p=0,07$), pričom na hladine významnosti 95 percent je to 58 až 99 percent (65, resp. 77 percent pri jednostrannom intervale).

Účinnosť proti zápalu pľúc spôsobenému VS vyšla 87 percent, opäť pri širokom intervale významnosti 8 až 95 percent. Z hľadiska výskytu zápalu pľúc celkovo (nielen pneumokokového), očkovanie znížilo riziko odhadom o 33 percent, z hľadiska ZSU len o 6, resp. 7 percent. [11][13]

V štúdií D118-P809 vyšiel bodový odhad účinnosti 57 percent proti ZSU spôsobenému VS, 34 percent proti akýmkoľvek pneumokokovým ZSU a 6 percent proti ZSU celkovo (často ich totiž spôsobia iní pôvodcovia).

VELKÉ ROZDIELY

Bolo by rozumné predpokladať, že imunitná odpoveď voči jednotlivým antigénom bude viac-menej rovnaká, keďže ide o látky z rovnakej skupiny, ktoré sú konjugované podobným alebo dokonca rovnakým spôsobom. Avšak hlbší pohľad do dokumentácie vakcín odhaluje zaujímavé zistenia.

Účinnosť vakcíny totiž zaznamenala veľké rozdiely voči jednotlivým sérotypom. Napríklad, proti sérotypu 6B vyšla až 84 percent, avšak len 25 percent, resp. 34 percent proti 19F, resp. 19A. [11] Účinnosť proti ochoreniam spôsobeným sérotypmi 6B, 9V a 4 sa pre malý počet prípadov nedala vyhodnotiť. [11][18]

ODVRÁTENÁ TVÁR

Účinok vakcíny je však ešte komplikovanejší. Zaujímavosťou sú reakcie proti tým sérotypom, ktoré nie sú súčasťou vakcíny, konkrétne 6A, 9N, 18B, 19A, 23A. Skrížená reakcia bola priaznivá pri sérotype 6A, proti ktorému vakcína do istej miery chráni, hoci nie je jej súčasťou. Pri type 19A síce vznikli reagujúce protilátky, no ochranný účinok nebol významný. [34][11][18]

Horšie je, že pri type 18B sa uvádza účinnosť -103 percent (áno, záporná!), pri type 15 to bolo -4 percentá a pri 35 bola účinnosť -40 percent. Pri iných, mimovakcínových typoch bola účinnosť priemerne -33 percent. Tieto čísla sú znepokojujúce, znamenajú totiž, že v očkovanej skupine bol vyšší výskyt ochorenia spôsobených inými sérotypmi než v kontrolnej skupine. Dokonca bol o 11 percent vyšší výskyt hemofilových ochorení. [18] Zdá sa teda, akoby vakcína síce zlepšovala vyhliadky pri infekcii spôsobenej VS, no zhoršovala vyhliadky voči iným sérotypom a možno aj iným druhom baktérií; takýto účinok vysvetľuje aj teória epitopového preťaženia. [35] Každopádne, črtá sa tu možná interferencia s imunitným systémom a vo svetle týchto poznatkov sa celková zdravotná bilancia vakcíny zdá byť diskutabilnou a značne závisiacou od toho, ako dobre jej sérotypové zloženie zodpovedá skutočnej situácii.

Treba podotknúť, že klinické štúdie nepoužili v kontrolnej skupine skutočné placebo; namiesto neho sa použili iné experimentálne vakcíny, najmä proti hepatitíde B a meningokokom C. Všetky deti dostali súčasne ďalších 4 až 7 vakcín, takže skúšky nemali žiadnu kontrolnú skupinu neočkovaných detí. Vzhľadom k niektorým nevysvetleným imunologickým paradoxom medzi jednotlivými vakcínami (presahujúcim rozsah tohto článku) a dokonca sérotypmi v rámci vakcíny sa nedajú vylúčiť ani nepredvídateľné účinky týchto vakcín v kontrolných skupinách – napríklad, ak by oslabili imunitu proti pneumokokovým ochoreniam v kontrolnej skupine detí, skreslili by výsledky v prospech vakcíny. Táto výhrada je síce len teoretická, no nie úplne zanedbateľná, keďže podobné efekty sa už pozorovali pri vakcínach proti čiernemu kašlu a týkali sa okrem iného práve meningokokov a hemofilov. [19] [20] Okrem toho sa dá diskutovať o supresívnom účinku hliníkových adjuvansov, ktoré dráždením Th2 imunity môžu potláčať vývoj Th1 imunity, potrebnej pre boj s infekciami. [21 – 27]

NOVŠIE VAKCÍNY

Iba PCV7 absolvovala pred uvedením na trh úplné klinické skúšky skutočnej účinnosti, vďaka tomu sú údaje o nej najpodrobnejšie. PCV10 a PCV13 sa zaregistrovali na základe porovná-

vacích testov protilátok, regulačné úrady nepožadovali klinické skúšky účinnosti proti IPO. Pre PCV10 (vtedy ešte PCV11) prebehli v roku 2004 skúšky účinnosti proti ZSU na území Českej a Slovenskej republiky. [2] [10] [11] [15]

Agentúra Cochrane vypracovala systematické prehľady účinnosti podľa dostupných štúdií. Pokiaľ ide o celkový výskyt ZSU, výsledok PCV7 zodpovedal predmarketingovým skúškam a autori ho nazvali ako „marginálny“ – relatívne riziko sa u nízko rizikových detí znížilo pri najlepšom o 7 percent, čo, samozrejme, môže mať zdravotný význam. Znepokojivejšie je, že u vysoko rizikových detí (u ktorých sa vakcína zrejme často odporúčala) sa riziko zvýšilo o 5 percent. Použitý nosič mal veľký vplyv na účinnosť – kým CRM197 bol účinný, vakcína s nosičom *Neisseria meningitidis* nemala žiadny účinok. PCV7 podaná vo vyššom veku dieťaťa môže zvyšovať riziko ZSU. [14] [15]

Pre novšie vakcíny sa výsledky zakladali na jedinej štúdií. PCV11 (s nosičom *Haemophilus influenzae D*) u dočiat znížila relatívne riziko ZSU až o 34 percent. PCV9 znížila relatívne riziko o 17 percent. [14] [15]

Účinnosť proti IPO spôsobenými VS vyšla 80 percent, celková (so započítaním ostatných sérotypov) 58 percent. Účinnosť proti zápalu pľúc potvrdenému snímkami bola 27 percent a iba 6 percent proti klinickému zápalu pľúc. Celková úmrtnosť sa znížila o 11 percent. [16]

Už skúšky PCV7 ukázali toľko osobitostí, paradoxov a nevysvetlených efektov v rôznych sérotypov, že reálny ochranný účinok u prídavných sérotypov proti cieľovým ochoreniam sa nedá jednoducho odvodiť od tvorby protilátok.

TRVANIE ÚČINKU

Vzhľadom na vysoké titre protilátok po očkovaní niektorí optimistickí propagátori prorokovali doživotnú účinnosť vakcíny. Avšak testy ukázali, že rok aj štvrt až rok a pol po očkovaní má protilátky už len 51 až 75 percent detí (výsledky sa rôznia podľa jednotlivého sérotypu). [17]

Veľké rozdiely odhalili už predregistračné skúšky vakcíny; mesiac po očkovaní bola koncentrácia IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ prítomná u 80 až 99 percent (podľa sérotypu), avšak len 28 až 58 percent pre sérotyp 6B, resp. 56 až 69 percent pre 27F (podľa použitej očkovacej

schémy). Paradoxne sérotyp 6B sa vyznačoval najvyšším nárastom hladiny protilátok po preočkovaní. Čo to znamená? Vysoká hladina protilátok krátko po očkovaní nevytvorí nič o dĺžke a spoľahlivosti ochrany.

Opačným extrémom bol sérotyp 3, u ktorého sa hladina protilátok po booster dávke vôbec nezvyšila. Tento sérotyp bude ešte dôvodom na rozpaky.

Nízke hladiny zaznamenali aj sérotypy 4, 18C a napokon 9V, ktorý bol výnimočný aj v tom, že vôbec nereagoval na hliníkový adjuvans. Hoci sa napokon rozhodlo použiť vo vakcínach fosforečnan hliníka kvôli ostatným 6 sérotypom, „dôvody jeho účinku na zvýšenie imunogenicity vakcíny nie sú zatiaľ jasné“. [11]

V tejto súvislosti si povšimnime aj fakt, že Prevenar 13 používa pre 6B dvojnásobnú dávku antigénu (až 4,4 μg), Synflorix nie (iba 1 μg). Avšak Synflorix má zase až 3-násobnú dávku pre 4, 18C a 19F (3 μg). Prevenar používa nosič CRM197 a iba 125 μg hliníka vo forme fosforečnanu, Synflorix 4× viac, a to až 500 μg , a ako nosič používa hemofilový proteín D, okrem sérotypov 18C a 19F, kde používa tetanický a difterický toxoid v uvedenej poradi. Imunologické odpovede vakcín sa teda môžu v detailoch líšiť. [10] [11] Podľa WHO je voľba nosiča kľúčová, lebo ak má dieťa už získanú imunitnú odpoveď proti nosiču, môže sa oslabiť booster efekt pneumokokovej vakcíny. To je ťažká dilema, keďže viaceré používané nosiče sú súčasťou iných vakcín podávaných v detskom veku. [3]

Nevysvetlený zostal aj rozdiel pri rovnakých sérotypoch v rôznych vakcínach: PCV13 spôsobovala celkovo mierne slabšiu imunitnú odozvu než jej predchodca, PCV7 proti spoločným sérotypom. WHO uvažuje o multivalentnom spájaní s nosičom ako o jednom z možných dôvodov takéhoto javu. Možné je aj epitopové preťaženie. Dokumentácia a štúdie vakcíny poskytujú viacero podobných „malých záhad“. [11] [3] [28] [35]

Pneumokokové vakcíny sú teda dobrým príkladom, že na to, aby sa nejaká vakcína plošne používala u malých detí, zďaleka nemusia byť zodpovedané všetky otázky a záhady, ktoré pri jej vývoji vznikli. Rozhodujúcim je nakoniec len splnenie požiadaviek registračných úradov.

ZDROJE

- [1] Staršie čísla časopisu Dieťa sa dajú objednať u vydavateľa. Predošlé časti seriálu nájdete aj v archíve na stránke www.dietka.sk alebo (od začiatku až po číslo 9/2015) zahrnuté v knihe TUHÁRSKY, P.: Hovoríme o očkovaní... a nebojme sa pýtať. Sollertia, 2016. ISBN 978-80-969294-2-9
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 13th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation. Chapter 17. Pneumococcal Disease
- [3] Detailed Review Paper on Pneumococcal Conjugate Vaccine - presented to the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization, November 2006
- [4] FOLENTOVÁ, V.: Vláda nevie, prečo je očkovanie povinné. SME, 27. jan 2011
- [5] SaS žiada zrušenie povinného očkovania proti pneumokokom. SME.sk, 21.12.2011
- [6] Výročná správa národných referenčných centier zriadených na báze RÚVZ v SR a ÚVZ SR za rok 2011.
- [7] ŠŮKL. Databáza liekov a zdravotníckych pomôcok. ATC: J07AL. www.sukl.sk
- [8] Výročná správa národných referenčných centier zriadených na báze RÚVZ v SR a ÚVZ SR za rok 2012. Detto pre roky 2013-2016.
- [9] Prevenar - Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná. Súhrn charakteristických vlastností lieku. EMA - EPAR - Product Information, WC500041563.
- [10] Synflorix. ANNEX I - Summary of product characteristics. EMA/EPAR/CHMP. WC5000543456.
- [11] Prevenar 13, INN-Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Annex I. Summary of product characteristics. EMA/EPAR/CHMP. WC500057247. 2011 May 09.
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
- [13] BLACK, S. et al: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Mar;19(3):187-95. PMID:10749457.
- [14] JANSEN, A. G. et al: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD001480. doi: 10.1002/14651858.CD001480.pub3. PMID:19370566
- [15] FORTAINER, A. C.: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 2;(4):CD001480. doi: 10.1002/14651858.CD001480.pub4. PMID:24696098
- [16] LUCERO, M. G. et al: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD004977. doi: 10.1002/14651858.CD004977.pub2. PMID:19821336
- [17] RUIZ-PALACIOS, G. M. et al: Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jan;32(1):62-71. DOI:10.1097/INF.0b013e3182784143. PMID:23076383.
- [18] ESKOLA, J. et al: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J*

OPA

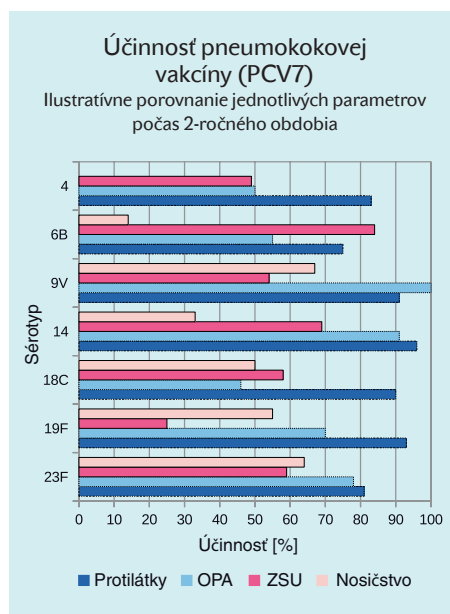
Hladina protilátok sa verejnosti zvyčajne predkladá ako dôkaz účinnosti akýchkoľvek vakcín, avšak pneumokokové vakcíny sú výborným príkladom nesprávneho prístupu. Významné štúdie sa tu s protilátkami zvyčajne neuspokojujú a siahajú aj po inom ukazovateli.

Dôležitým prvkom účinku protilátok (a to aj na základe očkovania) je opsonizácia – označenie baktérie, na základe ktorého ju imunitné bunky ľahšie rozpoznajú a pohltia (hovoríme tomu fagocytóza). Táto schopnosť protilátok sa dá merať a nazýva sa opsonizačno-fagocytická aktivita (OPA). Je dôležitým ukazovateľom úspešnosti očkovania, do akej miery sú vôbec protilátky vyvolané očkovaním užitočné v likvidácii baktérií.

Aké sú teda výsledky vakcín? V predklinických štúdiách, u sérotypov 1, 3 a 5 OPA zaostávala za ostatnými sérotypmi. [11] V ďalších štúdiách, rok aj štvrtý po očkovaní malo požadovanú OPA už len 54 percent detí, pričom u sérotypov 1, 4 a 18C to bolo len 14 až 50 percent. Už mesiac po očkovaní bola požadovaná OPA prítomná len u 93 percent, v prípade sérotypov 6A a 19A (považovaných za veľmi nebezpečné) len 70 až 82 percent. Je pozoruhodné, že v rôznych krajinách sa parametre líšili, príčiny nie sú známe. [17]

Pripomeňme, že práve sérotypy 3 a 19A, ktoré sa podľa predklinických údajov nevyznačujú práve najspolahlivejšou imunitnou odpoveďou vakcín, patria medzi najviac rozšírené na Slovensku. Samozrejme, ich prítomnosť v PCV13 sa dá považovať za výhodu oproti PCV10, no skutočná účinnosť vakcíny proti nim nie je jednoduchou otázkou. Napovedá o tom aj fakt, že Synflorix mal byť pôvodne 11-valentnou vakcínou, no nepreukázala sa klinická účinnosť proti ZSU spôsobenými sérotypom 3, a tak nakoniec nebol zaradený a Synflorix zostal ako 10-valentná vakcína. Zdá sa, že príčiny tohto javu súvisia so zvláštnosťami antigénu, a to buď vďaka slabej tvorbe imunitnej pamäti alebo vysokej odolnosti antigénu proti protilátkovému obrannému mechanizmu v strednom uchu. Podľa autorov je význam antigénu sérotypu 3 v akejkoľvek vakcíne otázný, až kým sa jeho účinnosť definitívne nepreukáže. [29 – 31] [3]

Aby sme získali lepšiu predstavu o účinnosti vakcín, vniesli sme dostupné ukazovatele do grafu.



Popis: protilátky, opsonizačno-fagocytická aktivita (OPA), [17] zápal stredného ucha (ZSU), [18] nosičstvo [32]

Výsledok môžeme nazvať veľkým prevapením alebo aj imunologickým gulášom – len ťažko nájdeme koreláciu medzi jednotlivými ukazovateľmi a ochranou: OPA sa nesprávne podľa hladiny protilátok, z protilátok nijako nevyplýva účinnosť v prevencii ZSU a z tej zase nedokážeme odvodiť redukciu nosičstva. Potvrďte to, že imunita voči pneumokokom podlieha nepreskúmaným vplyvom. Dôsledkom je, že žiadny parameter vakcíny sa nedá predvídať, a uvažovať sa o ňom dá len v prípade, že sa jednoznačne preukáže v dvojito zaslepenej kontrolovanej skúške.

O fenoménoch korelácie ukazovateľov a ochrany diskutuje aj Plotkin. Konštatuje, že OPA výrazne závisí okrem iného od veku. [33] Hoci je zrejme predsa len lepším ukazovateľom než hladina protilátok, [28] [34] jediným

definitívnym údajom zostáva účinnosť proti ochoreniam, a tu sa nám z hľadiska nových vakcín nepodarilo získať úplnejšie údaje.

ZÁVER

Sérotypové zloženie dostupných vakcín z hľadiska cirkulujúcich kmeňov pneumokoka na Slovensku nie je optimálne. Je ťažké komplexne hodnotiť účinnosť vakcín proti ochoreniam, a to najmä u tých sérotypov, ktoré neboli súčasťou PCV7. Aj keď klinické skúšky ukázali (rôzne silný) ochranný účinok, dostupné údaje nenaviedajú jeho dlhému trvaniu; od očkovania proti pneumokokovým infekciám preto ťažko očakávať viac, než je jeho hlavný cieľ – znížiť výskyt IPO u najmenších detí.

Pri rozhodovaní treba počítať nielen s rizikom známych i možných neznámych nežiaducich účinkov, ale treba vziať na vedomie aj možnosť, že ide o opatrenie typu „ničto za ničto“ – podľa výsledkov klinických štúdií to vyzerať, že cenou za ochranu proti vybraným kmeňom pneumokoka je zvýšené riziko infekcií inými kmeňmi a inými baktériami. Túto možnosť, ako aj výsledky plošného používania vakcín si podrobnejšie rozoberieme nabudúce.

Spracoval Mgr. Peter Tuhársky

Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania,
o. z.

Uvedené názvy môžu byť ochrannými známami ich oprávnených držiteľov.

2% pre o. z. Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania



Názov: Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania

Forma: Občianske združenie
IČO: 42126835

Adresa: Veľčná 134, PSČ: 027 54
Bankový účet IBAN: SK53
1100 0000 0026 2507 0198

Tatra banka, a. s.

Ak chcete podporiť činnosť o. z. Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania, môžete tak urobiť aj poukázaním 2% dane. Predvyplnené formuláre v pravý čas nájdete na stránke rizikaockovania.sk/dan.html

Med. 2001 Feb 8;34(6):403-9. PMID:11172176. DOI: 10.1056/NEJM200102083440602

[19] STORSAETER, J. et al: Mortality and morbidity from invasive bacterial infections during a clinical trial of acellular pertussis vaccines in Sweden. *Pediatr Infect Dis J.* 1988 Sep;7(9):637-45. PMID: 3050858.

[20] LONG, G. H.: Acellular pertussis vaccination facilitates Bordetella parapertussis infection in a rodent model of bordetellosis. *Proc Biol Sci.* 2010 July 7; 277(1690): 2017–2025. PMID: 20170100. doi: 10.1098/rspb.2010.0010

[21] TUHÁRSKY, P.: Aktuálne poznatky o hliníku v úlohe vakcínového adjuvantu. 2017. <http://rizikaockovania.sk/dok.html>

[22] TOMLJENOVIC, L.; SHAW, C. A.: Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem.* 2011;18(17):2630-7. PMID: 21568886.

[23] HOLT, P. G.; UPHAM, J. W.; SLY, P. D.: Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jul;116(1):16-24; quiz 25. PMID: 15990766. DOI:10.1016/j.jaci.2005.04.017

[24] ROMAGNANI, S.: Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol.* 1995 May;15(3):121-9. PMID: 7559914

[25] KREJSEK, J.; KOPECKÝ, O.; JANKOVIČOVÁ, K.: Aktivní imunizace BCG vakcínou a imunita proti mycobacterium tuberculosis. *Alergie* 2001(2).

[26] SIENKIEWICZ, D. et al: Neurologic adverse events following vaccination. *Prog Health Sci* 2012;2(1):129-141.

[27] ADKINS, B.: Development of neonatal Th1/Th2 function. *Int Rev Immunol.* 2000;19(2-3):157-71. PMID:10763707.

[28] BRYANT, K. A. et al: PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):866-75. doi: 10.1542/peds.2009-1405. PMID: 20435707

[29] A Efficacy Against Otitis Media in Children With 11 Valent Pneumococcal Vaccine. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00119743.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00119743>

[30] POOLMAN, J. et al: Pneumococcal serotype 3 otitis media, limited effect of polysaccharide conjugate immunisation and strain characteristics. *Vaccine.* 2009 May 21;27(24):3213-22. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.03.017. PMID: 19446194

[31] Pneumococcal vaccine conjugate 11-valent – GlaxoSmithKline – Drug Profile, GSK 513026. Adis International Ltd. Part of Springer Science + Business Media. <http://adisinsight.springer.com/drugs/800039810>

[32] van GILS, E. J. et al: Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Jul 8;302(2):159-67. DOI:10.1001/jama.2009.975. PMID:19584345.

[33] PLOTKIN, S. A.: Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug 1;47(3):401-9. doi: 10.1086/589862. PMID:18558875

[34] KIM, D.S. et al: Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given to Korean children receiving routine pediatric vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Mar;32(3):266-73. doi: 10.1097/INF.0b013e-3182748bb6. PMID: 23011012

[35] FATTOM, A. et al: Epitopic overload at the site of injection may result in suppression of the immune response to combined capsular polysaccharide conjugate vaccines. *Vaccine.* 1999 Jan;17(2):126-33. PMID:9987146.