

Současná epidemiologie *Streptococcus pneumoniae* a 15valentní vakcína

V rámci Hradeckých vakcinologických dnů konaných počátkem října 2023 vystoupil profesor MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D., který kromě epidemiologických dat představil i 15valentní konjugovanou vakcínu proti pneumokokům, jež má ambici být v praxi účinnou i proti problematickému sérotypu 3.

„Problematika pneumokoků je velice závažná a složitá,“ uvedl svou prezentaci profesor Prymula. Nejnovější epidemiologická data invazivních pneumokokových onemocnění v ČR z let 2019–2022 (Státní zdravotní ústav) svědčí o tom, že v roce 2022 došlo k návratu incidence invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) na prepandemické hodnoty. V době pandemie covidu-19, tedy v letech 2020 a 2021, byl jejich výskyt zhruba poloviční, což se týká nejen počtu onemocnění, ale i počtu úmrtí.

Zastoupení jednotlivých sérotypů je předmětem zájmu infektologů a vakcinologů nejen v České republice, ale na celém světě. Některé sérotypy se podařilo téměř eliminovat, ale jiné je nahradily. To jsou tzv. replacement sérotypy, které zvyšují zátěž pneumokokovým onemocněním. Bohužel existují i sérotypy, které se zatím nedaří úplně eliminovat.

Z dat Státního zdravotního ústavu je patrné, že nejzranitelnějšími populacemi jsou děti ve věku do jednoho roku (výskyt IPO je téměř trojnásobný oproti skupině dětí nad jeden rok) a pak senioři nad 65 let, u nichž je výskyt ještě vyšší.

V současnosti představuje největší problém sérotyp 3

Z českých epidemiologických dat z roku 2022 vyplývá, že sérotyp 3 je sérotypem dominujícím (všechny věkové kategorie dohromady). Data z let 2011–2022 vypovídají, jak nové vícevalentní vakcíny ovlivnily výskyt sérotypů. Je zajímavé sledovat výskyt jednotlivých sérotypů v různých letech a také to, jakým způsobem se daří či nedaří je minimalizovat až eliminovat. Například u sérotypu 1, který je velmi obstojně zastoupen ve vakcínách, byla účinnost vakcín tak dobrá, že tento

sérotyp prakticky vymizel, rovněž sérotyp 5 je téměř neviditelný. Obecně byla 7valentní konjugovaná vakcína velmi úspěšná a její impakt je velmi silný (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F).

Z epidemiologických dat SZÚ dále vyplývá, že nejčastěji se v ČR v roce 2022 vyskytovaly sérotypy 3, 19A a 8. Sérotyp 8 donedávna nebyl pokryt konjugovanými vakcínami, takže jeho vyšší výskyt je očekávatelný. Na druhou stranu je z českých epidemiologických dat (2011–2022) patrné, že sérotypy 3 a 19A jsou stále výrazně zastoupeny i přesto, že byly již dlouhodobě pokryty 13valentní pneumokokovou vakcínou. Desetivalentní pneumokoková vakcína neobsahuje sérotypy 3 a 19A.

Odolný sérotyp 3

Sérotyp 3 má odlišnou stavbu a zbytné polysacharidové pouzdro jej výrazně chrání proti imunitnímu systému hostitele. Základním problémem je snížená odpověď po booster dávce: vzhledem ke skutečnosti, že hladiny protilátek jsou mírně nižší než po primárním schématu, je totiž vůbec problematické tuto dávku formálně za booster považovat.¹

Podstatou vývoje vakcín je otázka konjugace, tj. jakým způsobem je možné přidat nosný protein, který nese polysacharidový antigen. Ukazuje se, že záleží na prostorové charakteristice konjugátu. Podle profesora Prymuly byly vyzkoušeny stovky různých konjugátů a efekt vůči sérotypu 3 nebyl nikdy úplně dokonalý.

15valentní vakcína

Proto byla vyvinuta 15valentní konjugovaná vakcína Vaxneuvance, která obsahuje antigeny sérotypů 1, 3, 4, 5, 6A,



6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F a dodatečné sérotypy 22F a 33F; všechny jsou konjugované s proteinovým nosičem CRM197.

Při její přípravě bylo mimo jiné cílem vytvořit účinnější konjugát v případě sérotypu 3.

Podle regulačních úřadů (FDA a EMA) je možné registrovat novou vakcínu za podmínky, že není inferiorní vůči již schváleným. U polyvalentních vakcín totiž hrozí riziko, že se zvýšeným počtem antigenů ve vakcíně budou mít jednotlivé konjugáty nižší účinnost.

Vaxneuvance v klinických studiích

U 15valentní vakcíny probíhal rozsáhlý klinický program s více než 7 000 dětských a více než 7 000 dospělých účastníků, který se orientoval nejen na běžnou populaci, ale také na rizikové skupiny včetně předčasně narozených dětí.

V pilotních studiích se zkoušely klasické režimy 3+1 (**US protokol 029**) a režim 2+1 (**EU protokol 025**), do nichž byly zařazeny i předčasně narozené děti.

Ve dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (**Protokol 025**) bylo randomizováno 1 184 účastníků buď do skupiny, kde se **v režimu 2+1** podávala vakcína Vaxneuvance, nebo do skupiny, jíž se podávala 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína. První dvě dávky byly podány kojencům ve věku 2 až 4 měsíce a třetí dávka byla aplikována dětem ve věku 11 až 15 měsíců. Účastníci konkomitantly podstoupili pravidelné vakcinační schéma. Třicet dní po dvoudávkové primární sérii byly míry odpovědi u příjemců vakcíny Vaxneuvance v porovnání s příjemci 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny sérotypově specifické pro 13 společných sérotypů obecně srovnatelné a pro dva dodatečné sérotypy (22F a 33F) vyšší. Třicet dní po dávce pro batolata byla pro 13 společných sérotypů vakcína Vaxneuvance noninferiorní

v porovnání s 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou a byla superiorní pro dva dodatečné sérotypy; hodnoceno pomocí IgG (míra odpovědi) a sérotypově specifické střední hodnoty koncentrací IgG.²

Čtyřdávkový režim (3 dávky primární série + 1 dávka pro batolata) byl hodnocen u zdravých kojenců v jedné studii fáze II a ve třech studiích fáze III. Primární série byly podány kojencům ve 2., 4. a 6. měsíci věku a dávka pro batolata byla podána dětem ve věku 12 až 15 měsíců. Ve dvojité zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (**Protokol 029**) bylo 1 720 účastníků randomizováno do skupin, kterým se podávala vakcína Vaxneuvance, nebo 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína. Účastníci rovněž současně dostávali jiné pediatrické vakcíny. Třicet dní po primární sérii je vakcína Vaxneuvance noninferiorní vůči 13valentní pneumokokové konjugované vakcíně pro 13 společných sérotypů; hodnoceno pomocí míry odpovědi IgG.²

Vakcína Vaxneuvance navíc vyvolává imunitní odpověď pro dva dodatečné sérotypy; tato odpověď byla značně vyšší v porovnání s imunitními odpověďmi vykázanými 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou podle míry odpovědi IgG.² Vyšší byla ale také odpověď pro společný sérotyp 3.

Dospělí nad 50 let: V pilotní dvojité zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (**Protokol 019**) bylo 1 205 imunokompetentních pneumokokovou vakcínou dosud nevakcinovaných subjektů ve věku ≥ 50 let randomizováno do skupiny imunizované vakcínou Vaxneuvance nebo do skupiny s 13valentní pneumokokovou polysacharidovou konjugovanou vakcínou. Medián věku účastníků byl 66 let (50–92 let), přičemž přibližně 69 % bylo starších než 65 let a přibližně 12 % starších 75 let. Celkem 57,3 % byly ženy a 87 % v anamnéze uvádělo nejméně jednu základní chorobu. **Tato studie prokázala noninferioritu vakcíny Vaxneuvance v porovnání s 13valentní pneumokokovou polysacharidovou konjugovanou vakcínou pro společných 13 sérotypů a superioritu pro dva dodatečné sérotypy a pro společný sérotyp 3.**

Další studie významné pro praxi

Pro praxi je důležité, zda je možné zaměřovat vakcíny mezi sebou, například při výpadku jedné z nich, a zda lze v očkovacím schématu použít jinou. I touto problematikou se zabýval robustní program klinických studií, jehož přehled lze najít v souhrnných údajích o přípravku Vaxneuvance a který vykazuje konzistentní výsledky u rizikových populací dospělých nevakcinovaných seniorů a v sekvenčních schématech, dále dobrý bezpečnostní profil a snášenlivost, a to i u předčasně narozených dětí.²

Vaxneuvance je možné u dospělých aplikovat současně s chřipkovými vakcínami

Ve dvojité zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (**Protokol 026**) bylo randomizováno celkem 1 191 dětských účastníků, kteří obdrželi buď vakcínu Vaxneuvance, nebo 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínu v třídávkovém režimu; podávány byly současně s jinými pediatrickými vakcínami. Primární série podaná kojencům ve věku od 3 do 5 měsíců byla následována dávkou pro batolata ve 12. měsíci věku. Třicet dní po dávce pro batolata je vakcína Vaxneuvance noninferiorní vůči 13valentní pneumokokové konjugované vakcíně pro 13 společných sérotypů a superiorní pro dva dodatečné sérotypy, 22F a 33F, podle míry odpovědi IgG.²

„Zatím jsou dostupná laboratorní data koncentrace opsonizujících protilátek a IgG. Musíme si počkat, zda 15valentní vakcína zmírní výskyt IPO způsobených sérotypem 3. V programu klinických studií prokázala 15valentní vakcína dostatečnou imunogenitu a dobrý bezpečnostní profil srovnatelný s dosavadním zlatým standardem – 13valentní vakcínou. Vaxneuvance je zařazena do vakcinačních schémat Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti pneumokokovým infekcím,“ uzavřel profesor Prymula.

O vakcíně Vaxneuvance

Patnáctivalentní vakcína pro děti i dospělé je v ČR k dispozici už déle než rok a má desetitisíce distribuovaných dávek v ČR a miliony distribuovaných dávek ve světě.

Vakcína Vaxneuvance obsahuje 15 purifikovaných pneumokokových kapsulárních polysacharidů bakterie *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, s dodatečnými sérotypy 22F a 33F), každý konjugovaný s proteinovým nosičem (CRM197). Vakcína Vaxneuvance vyvolává na T lymfocytech závislou imunitní odpověď indukující protilátky, které usnadňují opsonizaci, fagocytózu a usmrcování pneumokoků, čímž chrání proti pneumokokovému onemocnění. Imunitní odpovědi po přirozené expozici bakterii *Streptococcus pneumoniae* nebo po podání pneumokokové vakcíny lze stanovit měřením odpovědi v podobě opsonofagocytární aktivity (OPA) a imunoglobulinu G (IgG). OPA reprezentuje funkční protilátky a je považována za důležitý imunologický zástupný parametr při měření ochrany proti pneumokokovému onemocnění u dospělých. U dětí byla jako prahová hodnota při klinickém hodnocení pneumokokových konjugovaných vakcín použita sérotypově specifická hodnota IgG protilátek odpovídající ≥ 0,35 µg/ml, při využití metody enzymového imunisorbčního stanovení (ELISA, WHO).

Marta Šimůnková

Literatura

1. Prymula R. Trendy v prevenci pneumokokových infekcí u dětí. *Pediatr. praxi* 2009;4:227–232.
2. Vaxneuvance. Souhrn údajů o přípravku. EMA. Datum první registrace 13. 12. 2021.