

Prevenција pneumokoknih bolesti

ISTORIJAT RAZVOJA VAKCINE

O specifičnoj prevenciji pneumokoknih bolesti se razmišljalo još krajem 19. veka, kada je napravljen antipneumokokni serum, usmeren na tipove 1, 2 i 3 *S. pneumoniae*. Dalja istraživanja su bila okrenuta razvoju vakcinu i prva vakcina, napravljena od cele, mrtve ćelije pneumokoka je registrovana u SAD još 1909. godine. U to vreme je Neufeld otkrio fenomen “bubrenja” kapsule (“Quelling”) koji se javljao kao posledica reakcije specifičnih antikapsularnih antitela sa odgovarajućim polisaharidom kapsule pneumokoka, što je omogućilo bolju vizualizaciju bakterija pod mikroskopom. Avery je 1916. godine izdvojio tzv. specifičnu solubilnu supstancu (SSS) pneumokoka, danas poznatu kao polisaharid kapsule, a od 1923. do 1929. godine je izvedena serija eksperimenata tokom kojih je otkriveno da su kapsularni antigeni osnova serotipizacije pneumokoka. Dokazano je i da polisaharidi kapsule indukuju kod ljudi stvaranje antitela, pa je napravljena prva bivalentna vakcina od serotipova 1 i 2. Ona je uspeła da zaustavi epidemiju pneumokokne pneumonije u jednoj psihijatrijskoj bolnici u SAD. Posle drugog svetskog rata, 1947. godine su dve heksavalentne pneumokokne vakcine dobile licencu u SAD – jedna napravljena za adultnu populaciju, koja je sadržala serotipove 1, 2, 3, 5, 7 i 8 i druga za decu sa serotipovima 1, 4, 6, 14, 18 i 19. Ova vakcina nije doživela veću primenu, s obzirom da su se lekari okrenuli novootkrivenom penicilinu, koji su koristili za lečenje pneumonija. Tek nekoliko decenija kasnije, sedamdesetih godina, posle neuspeha lečenja teške pneumokokne infekcije, uprkos davanju antibiotika, nastavljen je istraživački rad na pravljenju pneumokokne vakcine. Napravljene su 6-to, potom 12-to i 13-to valentna vakcina, koja je sadržala serogrupe/tipove 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 18, 19 i 25 (Eli Lilly). Davane su kopačima zlata u Južnoj Africi. Tokom narednih godina je više farmaceutskih kuća napravilo formulacije za ove polisaharidne pneumokokne vakcine (PPV):

- **14 valentnu**, koju su pravili:
 1. Merck Sharp Dohme (MSD) Pneumovax;
 2. Lederle (Pnu Imune);
 3. Institut Merieux (Imovax Pneumo 14);
- **17 valentnu**, koju je napravio Smith Kline Beecham (Moniarix)
- **23 valentnu**, koju su proizveli:
 1. Merck Sharp Dohme (MSD) Pneumovax 23;
 2. Lederle (Pnu Imune 23);
 3. Institut Merieux (Pneumo 23)

Pneumokokna polisaharidna vakcina, 23 valentna (PPSV23) sadrži polisaharide serotipova: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F i 33F, a registrovane su u SAD 1983. godine i u Evropi 1987. godine.

Međutim, s obzirom da je polisaharidna vakcina bila slabo imunogena kod dece mlađe od 2 godine, koji predstavljaju visokorizičnu grupu, traženi su načini da se poveća njena imunogenost. Tako je došlo do razvoja nove, **pneumokokne konjugovane vakcine (PCV)**, kod koje je kapsularni polisaharid vezan za proteinski nosač. Kao nosači su poslužili toksoidi bakterija (tetanusni i difterični) i/ili površni proteini bakterija (protein D *Haemophilus influenzae*). Ideja o dodavanju nosača nije bila nova – još je Avery 1929. godine vezao polisaharide kapsule kovalentnom vezom za proteinske nosače. Inače, prva polisaharidna vakcina koja je licencirana u SAD, 1987. god. je bila konjugovana Hib vakcina protiv *H.influenzae*. Prva pneumokokna konjugovana vakcina (PCV) je licencirana u SAD 2000. god. To je bila sedmovalentna (PCV 7) vakcina protiv serotipova 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C i 6B. Od 2009. godine je u upotrebi i desetovalentna PCV 10) vakcina, u koju su dodati serotipovi 1, 5 i 7F, a 2010. godine i trinaestovalentna (PCV13) koja, pored postojećih 10 serotipova, sardži i serotipove 3, 6A i 19A. U PCV 7 i PCV 13 je nosač difterični toksoid CRM 197, dok se u PCV10 kao nosači koriste pored difteričnog toksoida i tetanusni toksoid, kao i protein D netipabilnog *Haemophilus influenzae* tipa b. Za razliku od PPV, pneumokokne konjugovane vakcine su visoko imunogene i kod novorođenčadi i male dece, uključujući i one u stanjima visokog rizika.

Pneumokokne konjugovane vakcine koje su licencirane ili su u fazi razvoja :

proizvođač	serotipovi	nosač	status
Wyeth (Pfizer) Prevenar (PCV 7)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM ₁₉₇	licencirana od strane FDA 2000., EMA, zadovoljila standarde WHO
GSK Biologicals Synflorix (PCV 10)	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Protein D <i>H.influenzae</i> , difterični i tetanusni toksoid	licencirana od strane EMA 2008-09., zadovoljila standarde WHO
Wyeth (Pfizer) Prevenar 13 (PCV 13)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	CRM ₁₉₇	licencirana od strane FDA 2010.,EMA, zadovoljila standarde WHO
Wyeth (Pfizer) (PCV 9)	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM ₁₉₇	prekinuto ispitivanje
Merck Research Laboratories (PCV 15)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F	CRM ₁₉₇	u fazi razvoja
GSK Biologicals (PCV 10)	1,3,4,5,6B,7F, 9V,14,18C,19F,23F	Protein D <i>H.influenzae</i> , difterični i tetanusni toksoid	nije u upotrebi

FDA - U.S. Food and Drug Administration; EMA – European Medicine Agency

Danas su u upotrebi oba tipa vakcina: 23 valentna polisaharidna (PPSV23) i konjugovane: PCV 7, PCV 10 i PCV 13.

Treba imati u vidu da je u SAD još 2000. godine uvedena konjugovana PCV7 vakcina u kalendar obavezne imunizacije, što je uticalo na značajan pad incidencije invazivnih pneumokoknih bolesti, smanjenje rezistencije pneumokoka na antibiotike, ali i na izmene u seroepidemiologiji pneumokoknih bolesti. Ovaj fenomen je opisan kao „replacement of serotypes“, odnosno, značajno smanjenje tipova pneumokoka uključenih u 7-valentnu PCV, ali i porast tzv. „nevakcinalnih“ serotipova, poput tipa 19A. Da bi se ovaj tip takođe eliminisao, u novu formualciju PCV13 je uključeno 6 dodatnih serotipova u odnosu na PCV7, među kojima je i 19A. Pojava zamene serotipova pneumokoka je karakteristična za razvijene zemlje, u kojima su tokom dvehiljaditih godina uvedene konjugovane pneumokokne vakcine u kalendar obavezne vakcinacije. U zemljama u kojima to nije slučaj, kao što je naša, seroepidemiologija je nepromenjena i odgovara epidemiologiji u zemljama pre uvođenja vakcinacije.

Serotipovi u vakcinama / razlike u proteinskom nosaču kod PCV vakcina													
PCV 7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
PCV 10	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F			
PCV 13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A
PPV 23	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3		19A
	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F	33F		

Izvodi iz preporuka WHO za davanje konjugovanih pneumokoknih vakcina ([preuzeti zvaničan dokument](#)):

- PCV10/PCV13 su indikovane za prevenciju IPB, pneumonije i akutnog zapaljenja srednjeg uha izazvanih vakcinalnim tipovima kod dece starosti od 6 nedelja do 5 godina; PCV13 je indikovana i u prevenciji pneumokoknih bolesti i kod starijih od 50 godina
- WHO preporučuje uključnje PCV u nacionalne programe imunizacije, kao prioritet u svim zemljama sveta, posebno u onima u kojima je mortalitet dece visok
- preporučuje se davanje istog produkta u svim dozama, ukoliko je moguće; ako nije, može se koristiti druga vakcina
- kod odojčadi se daju 3 primarne doze (3p+0) ili, kao alternativa, 2 primarne doze i 1 booster (2+1)

- kod modela 3+0, vakcinacija se započinje kod dece sa navršenih 6 nedelja, sa minimalnim intervalima od 4 nedelje između doza (kalendar: 6., 10. i 14. nedelja ili 2., 4. i 5. mesec života)
- kod modela 2+1, dve prve doze se daju u intervalu od 8 nedelja kod mlađe odojčadi i 4-8 nedelja kod dece starije od 7 meseci; revakcinacija se radi između 9. -15. meseca života
- mogu se davati istovremeno sa drugim vakcinama, ukoliko se daju u drugo mesto na telu

Američki Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)([zvanična stranica](#)), daje detaljne preporuke za vakcinaciju i dece i odraslih konjugovanom (PCV 13) i polisaharidnom vakcinom (PPSV23) u SAD. Na [ovom linku](#) se može naći kalendar vakcinacije za uzrast od 0 do 18. godine. Dole su navedeni izvodi iz tog kalendara:

- PCV 13 se daje prema kalendaru 3+1, u uzrastu od 2., 4. i 6. meseca, a booster doza u periodu od 12. do 15. meseca;
- PCV 13 se najranije može dati u 6 nedelji života, a PPSV23 u 2. godini
- minimalni interval između doza za PCV je 8 nedelja
- ukoliko se daju i PCV i PPSV, treba prvo dati PCV, a posle 8 nedelja PPSV
- ako su deca u odgovarajuće vreme bila vakcinisana PCV7, treba dati booster dozu PCV13 u uzrastu od 14 do 59. meseca
- ukoliko deca nisu na vreme kompletno vakcinisana, preporuka je da se da 1 doza PCV13 zdravoj deci u uzrastu od 24. do 59. meseca života
- za decu uzrasta 2 do 5 godina koja imaju hronične bolesti srca (cijanotične kongenitalne bolesti ili srčanu insuficijenciju), hronične plućne bolesti (i astmu koja se leči visokim dozama kortikosteroida), dijabetes, stanja vezana za isticanje likvora, kohlearni implant, aspleniju, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, nefrotski sindrom, hemoglobinopatije, urođene ili stečene imunodeficijencije, HIV infekciju, leče se imunosupresivima ili radijacijom (maligne neoplazme, leukemije, limfomi, transplantacije organa, multipli mejelom i sl.) treba dati: a) 1 dozu PCV13 ako su pre toga primili sve 3 doze PCV7/13 ili b) 2 doze PCV13 sa razmakom od bar 8 nedelja, ukoliko su pre toga primili manje od 3 doze PCV7/13
- za decu uzrasta 6 do 18 godina koji imaju: stanja vezana za isticanje likvora, kohlearni implant, aspleniju, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, nefrotski sindrom, hemoglobinopatije, urođene ili stečene imunodeficijencije, HIV infekciju, leče se imunosupresivima ili radijacijom (maligne neoplazme, leukemije, limfomi, transplantacije organa, multipli mejelom i sl.) treba dati 1 dozu PCV13, a 8 nedelja posle toga PPSV23. Ukoliko su već primili PPSV 23, treba dati posle 8 nedelja PCV13.
- za decu uzrasta 6 do 18 godina koji imaju: hronične bolesti srca (cijanotične kongenitalne bolesti ili srčanu insuficijenciju), hronične plućne bolesti (i astmu koja se leči visokim dozama kortikosteroida), dijabetes, alkoholizam, hronične bolesti jetre, dati PPSV 23
- deca sa gore navedenim faktorima rizika se revakcinišu PPSV23 na 5 godina
- sve osobe od 65 godina bi trebalo da prime PPSV23; posle toga nije potrebna revakcinacija; ukoliko su pre 65. godine primili PPSV23, trebalo bi da prime još jednu dozu u 65. godini života ili 5 godina posle poslednje vakcine

- PPSV23 nije efikasna protiv upala sinusa, srednjeg uha, niti drugih bolesti gornjih respiratornih puteva, te se ne daje deci koja često pate od ovih oboljenja

Za razliku od SAD, gde postoji jedinstven program imunizacije protiv invazivnih pneumokoknih bolesti, u zemljama Evrope je situacija vrlo različita. Svaka zemlja donosi odluku o uvođenju imunizacije protiv pneumokoka u svoj kalendar vakcinacije i nema jedinstvenog stava. Dvadeset i šest zemalja u Evropi su preuzele model SAD i uvele ovu imunizaciju kao obaveznu. Prema podacima ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) Austrija, Belgija, Bugarska, Kipar, Češka, Danska, Finska, Francuska, Nemačka, Grčka, Mađarska, Island, Irska, Italija, Letonija, Litvanija, Lihtenštajn, Luksemburg, Poljska, Rumunija, Slovačka, Holandija, Norveška, Švedska, Velika Britanija su uvele pneumokoknu vakcinu kao obaveznu, koristeći različite modele, dok ova vakcinacija nije obavezna u Španiji, Portugalu, Estoniji, Malti, Sloveniji i Hrvatskoj ([Kalendar vakcinacije u evropskim zemljama](#))

Evropska medicinska agencija EMA (European Medicines Agency) odobrava davanje sve tri konjugovane pneumokokne vakcine (PCV7, PCV10 i PCV13) za određene indikacije.

PCV10 (Synflorix, GSK) je indikovana za aktivnu prevenciju invazivnih pneumokoknih bolesti, pneumonije i zapaljenja srednjeg uha kod odojčadi i dece od 6 nedelja do 5 godina života ([preuzeti dokument](#))

- optimalna zaštita se postiže davanjem 4 doze: prva doza u 2. mesecu života (najranije u 6. nedelji života), a još dve u razmaku od bar mesec dana; poslednja, 4. doza se daje u uzrastu od 12 do 15. meseca života, a najranije 6 meseci od 3. doze
- alternativno se može dati i 3 doze: prva u 2. mesecu života, 2. doza dva meseca kasnije, a 3. doza bar 6 meseci posle druge doze
- deca koja nisu prethodno vakcinisana, a u uzrastu su:
- 7-11 meseci: dati dve primarne doze u razmaku od mesec dana, a 3. doza u drugoj godini života i to bar 2 meseca posle 2. doze
- 12 – 23 meseca: dati dve primarne doze u razmaku od 2 meseca
- 2 – 5 godina: dati dve primarne doze u razmaku od 2 meseca

PCV 13 (Prevenar 13, Pfizer) je indikovana za prevenciju invazivnih pneumokoknih bolesti, pneumonija i zapaljenja srednjeg uha kod osoba od 6 nedelja do 17 godina , kao i kod starijih od 50 godina ([preuzeti dokument](#))

- uzrast 6 nedelja do 6 meseci života: 4 doze – 1. doza u 2. mesecu života, 2. i 3. u razmacima od po mesec dana, a 4. doza (booster) se daje između 11. i 15. meseca života
- uzrast 7-11 meseci – prve dve doze se daju u razmaku od po mesec dana, a 3. doza u 2. godini života
- uzrast 12 –23 meseca primaju 2 doze u intervalu od 2 meseca
- uzrast između 2. i 17. godine – jedna doza