

Pneumokok – neškodný host či invazivní nepřítel?

MUDr. Zuzana Vančíková, CSc.

KDDL 1. LF UK a VFN Praha

Vývoj lidstva probíhá v neustálém kontaktu s okolními organismy. Každý člověk má na všech svých sliznicích mikroby, které tvoří 1–3 % váhy jeho těla. Souhrnně je nazýváme mikrobiota. Žijeme s nimi od narození v těsné spolupráci. Ovlivňují naši imunitu, metabolismus, psychiku, působí příznivě, ale jsou schopni vyvolat i onemocnění (1). Rovnováha mezi pouhou kolonizací a invazivním onemocněním je závislá na mnoha okolnostech týkajících se jak hostitele, tak mikroba. Pneumokok je typickým obyvatelem nosohltanu zdravých dětí, ale je i obávaným původcem závažných infekcí. Účinnou prevencí pneumokokové kolonizace i infekce je očkování, podávání antibiotik je nutné při infekci, při pouhé kolonizaci je nevhodné!

Klíčová slova: mikrobiota, *Streptococcus pneumoniae*, kolonizace, očkování.

The Pneumococcus – Innocent colonizer or invasive enemy?

Human beings develop in continual contact with microorganisms. 1–3% of our weight is the mass of microbes we harbor on our mucosas and our organs. The scientific name for them is „microbiota“. They have substantial impact on development of our immunity, metabolism, neurological and other functions (1). Their influence on macroorganism is mostly positive, but sometimes they can also cause infection. This balance depends on multiple host and microbe factors. The Pneumococcus normally colonizes nasopharynx of majority of healthy preschool children, but it can also cause invasive infection. Effective prevention of pneumococcal colonization and infection is vaccination. Antibiotic treatment is indicated only to treat infection. It is strictly not recommended to eradicate colonization, which is a physiologic phenomenon!

Key words: mikrobiota, *Streptococcus pneumoniae*, colonization, vaccination.

Úvod

Streptococcus pneumoniae – pneumokok – je původcem infekcí sliznic – otitidy, sinusitidy, bronchopneumonie nebo invazivních onemocnění (invazivní onemocnění je definováno tak, že se bakterie dostává do oblastí, které jsou za normálních okolností sterilní) – sepse, meningitidy, bakteriemické pneumonie. Smrtnost pneumokokové pneumonie je ve vyspělých zemích 5 %, septikemie 20 % a meningitidy 30 %. Z celosvětových úmrtí na infekční nemoci je jejich nejčastější příčinou právě pneumokokové onemocnění. I při dostupnosti antibiotik a vakcín je vzhledem k počtu sérotypů – 94 – boj proti pneumokokovému onemocnění obtížný a vyžaduje neustálou

surveillance a přizpůsobení vakcín eventuální obměně kolujících invazivních sérotypů (2).

Streptococcus pneumoniae

Pneumokok je gram-pozitivní extracelulární bakterie, jejímž hostitelem je především člověk. Asymptomaticky kolonizuje nosohltan zdravých dětí, ale způsobuje i slizniční a invazivní onemocnění. Preference lidského hostitele je vysvětlována přítomností speciální sialové kyseliny v hlenu lidských dýchacích cest. Slouží pneumokokům jako výhodný zdroj energie. Ostatní savci tento typ sialové kyseliny nemají, proto jsou u nich pneumokoková onemocnění raritou (3). Bylo popsáno 94 antigenně odlišných pneumokokových sérotypů.

Hlavním faktorem virulence pneumokoků je jejich polysacharidové pouzdro, které znesnadňuje fagocytózu. K dalším faktorům patří pilus, povrchové adheziny a proteiny a secernované toxiny, jejichž hlavním představitelem je Pleumolysin. Adheziny a pilus usnadňují přilnutí ke sliznici nebo hematoencefalické bariéře, toxiny znesnadňují imunitní reakce (2).

Kolonizace

Kolonizace je definována jako přítomnost replikujícího se mikroorganismu na nebo uvnitř hostitele, který nejeví známky nemoci.

Sliznice respiračního traktu jsou kromě pneumokoků kolonizovány mnoha dalšími

INZERCE

bakteriemi. Každá oblast má své stálé – rezidentní – mikroby, kteří tam jsou nacházeni opakovaně, dlouhodobě a své transienční mikroby, kteří jsou v dané anatomické lokalizaci přítomni pouze přechodně. Normální flóru dutiny ústní ukazuje tabulka 1, normální flóru nosu a nosohltanu tabulka 2. Na rozdíl od sliznic je většina vnitřních orgánů a tekutin (krev, moč, likvor, žluč, synoviální tekutina) za normálních okolností sterilní.

Podle schopnosti vyvolat onemocnění dělíme mikroby na striktní patogeny – jejich přítomnost na nebo v těle znamená vždy onemocnění, fakultativní patogeny – běžně kolonizují sliznice zdravých jedinců, ale k vyvolání infekce potřebují pouze malou pomoc a oportunní patogeny – rovněž běžně kolonizují sliznice, k vyvolání infekce potřebují značnou pomoc (4). Příklady ukazuje tabulka 3.

Pneumokoky patří mezi fakultativní patogeny, příčiny přechodu od nevinné kolonizace k invazivní infekci u nich nejsou zcela probádány. Na jednu stranu víme, že kolonizace je přirozená neškodná situace, na druhou stranu ale také víme, že čerstvé získání nového kmene zvyšuje i riziko invazivního onemocnění. V běžné praxi však není střídání jednotlivých pneumokokových sérotypů v nosohltanu možno monitorovat, proto nejsme schopni odhalit ani získání nového kmene. Musíme se spokojit pouze s tím, že jedinec je kolonizován pneumokokem, což je zcela přirozená situace, kdy rozhodně není indikována antibiotická léčba. V kojeneckém a batolecím věku je pneumokokem kolonizováno 20–40 % dětí, pokud chodí do kolektivního zařízení je kolonizováno až 60 % dětí. V dospělosti je kolonizováno cca 5 % jedinců (5, 6). Situaci u zdravých dětí v pražských školkách v roce 2010 ukazuje graf 1 (7). Je patrné, že rezervoárem pneumokoků a zdrojem pro dospělé jsou kojenci a batolata. Kolonizující kmeny se u nich střídají přibližně po 4–12 měsících. Vzhledem k nezralosti jejich imunity jsou děti také rizikovou skupinou pro pneumokoková onemocnění. Další rizikovou skupinou jsou senioři.

Imunita

Co umožní fakultativnímu patogenu invazi, překonání bariér makroorganismu? Vždy se utká schopnost makroorganismu odolávat (přirozené bariéry, imunita) s množstvím a invazivitou mikrobů. I při běžné kolonizaci dochází

Tab. 1. Normální flóra dutiny ústní

Typ patogena	Rezidentní flóra	Tranzientní flóra
Oportunní	viridující streptokoky, koaguáza-negativní stafylokoky, Haemophilus, beta-hemolytické streptokoky non A, Treponema, Veilonella, Peptostreptococcus, Bacteroides, nonmeningokokové Neisserie, Corynebacteria, Gemella, Granulicatella	<i>Eikenella corrodens</i>
Fakultativní	<i>Fusobacterium, Streptococcus mutans, Actinomyces</i>	<i>Streptokoky sk. A, Lactobacillus, Neisseria meningitidis, Kingella, S. pneumoniae, Moraxella, Candida, cytoegalovirus, herpes simplex virus</i>

Tab. 2. Normální flóra nosu a nosohltanu

Typ patogena	Rezidentní flóra	Tranzientní flóra
Oportunní	koaguáza-negativní stafylokoky, viridující streptokoky, Corynebacterium	nonmeningokokové Neisserie
Fakultativní	-	<i>S. Aureus, N. meningitidis, S. pneumoniae, Moraxella</i>

Tab. 3. Typy patogenů

Striktní patogen	Fakultativní patogen	Oportunní patogen
<i>Neisseria gonorrhoe, virus vztekliny</i>	<i>Str. pneumoniae, N. meningitidis, E. coli, S. Aureus</i>	<i>P. aeruginosa, S. epidermidis, Serratia marcescens</i>

k mikroinvazi přes epitel a k aktivaci imunitních buněk v podslizničních vrstvách. Slizniční imunita se vyvine do měsíce od získání nového kmene.

Pokud pneumokok překoná obranu sliznic a pronikne do krevního řečiště je nejzákladnějším orgánem likvidujícím pneumokoky kolující v krvi slezina. Tvoří se zde protilátky a za spoluúčasti komplementu a aktivace vrozené imunity pomáhají opsonizaci a tak fagocytóze a likvidaci bakterií.

V plicích probíhají reakce obdobné, důležitou roli v likvidaci zde pneumokoků hrají také neutrofilní leukocyty (8).

Novorozenci a děti do 5 let mají při obraně proti pneumokokům několik výrazných handicapů – jak imunity nespecifické tak specifické. Chybí jim některé receptory na B lymfocytech a sníženě reaguje i jejich vrozená imunita. Neumějí se proto dobře bránit polysacharidovým antigenům (což je právě pouzdro pneumokoků). To vysvětluje jak jejich větší náchylnost ke kolonizaci, tak vyšší riziko a úmrtnost při invazivní infekci.

Jednou z cest, jak tuto nedostatečnost překonat je spojení polysacharidu s proteinem, kdy jsou do odpovědi více angažovány i T lymfocyty, které poskytnou dostatečnou pomoc při tvorbě antipolysacharidových protilátek, a také dají vzniknout paměťovým T lymfocytům. Na tomto principu jsou vytvořeny konjugované pneumokokové vakcíny – např. Synflorix a Prevenar 13.

Rizikové faktory pneumokokového onemocnění

Zvýšené riziko onemocnění invazivní pneumokokovou infekcí přinášejí:

- některé faktory demografické – věk: novorozenci, kojenci a batolata a senioři
 - etnikum – indiáni, maoři, beduíni
 - bydlení v přeplněné domácnosti
 - mužské pohlaví
- roční období – říjen až duben
- některé sérotypy – 1, 5, 12F (9)
- vlastnosti hostitele:
 - imunokompetentní: chronické respirační nebo kardiální onemocnění, diabetes, likvorrhoea, kochleární implantát
 - imunodeficientní: asplenie
 - protilátkové a kombinované imunodeficiency, deficity komplementu, porucha fagocytózy, deficity vrozené imunity
 - získané imunodeficiency: HIV, chronické renální selhání, nefrotický syndrom, imunosuprese, ozařování, hematologická onemocnění, stav po transplantaci kostní dřeně a solidních orgánů.

Rizikové skupiny, které mají hrazenou vakcinaci Prevenarem 13, jsou u nás definovány v zákoně. S platností od 1. 1. 2018 je v souladu s § 30, odst. (2), písm. b), bod 7. zákona 48/1997

hrazenou službou očkování proti: invazivním meningokokovým infekcím, pneumokokovým infekcím, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae typ b*, chřipce, a to u pojištěnců:

- s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismus nebo asplenie)
- po autologní nebo allogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk
- se závažnými primárními nebo sekundárními imunodeficity, které vyžadují dispenzarizaci na specializovaném pracovišti
- po prodělané invazivní meningokokové nebo invazivní pneumokokové infekci.

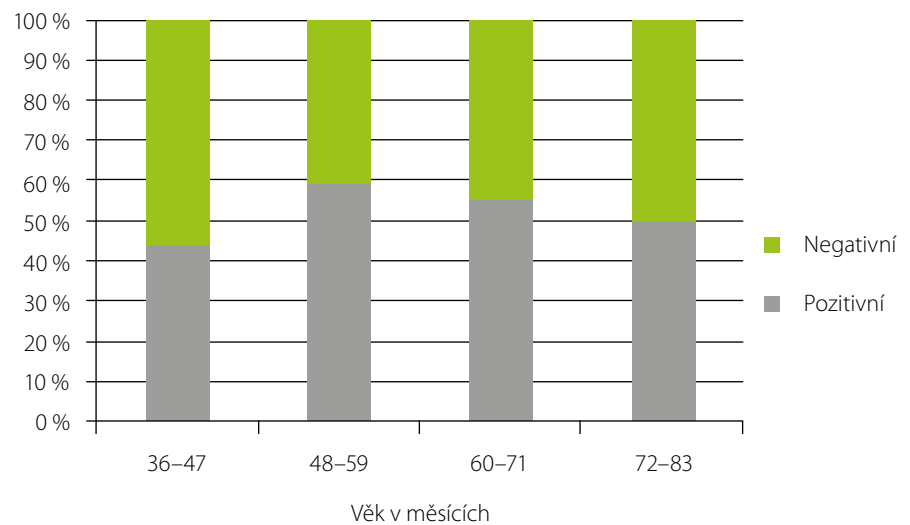
Prevence pneumokokových onemocnění

Prevenčí pneumokokových infekcí obecně je dodržování základních hygienických pravidel, zdravá životospráva – strava, prostředí, pohyb, minimalizace stresu.

Prevenčí je i řádná léčba a kompenzace chronických nebo predisponujících onemocnění, jako je například astma nebo imunodeficit.

Prevenčí je očkování proti pneumokokům, ale i proti chřipce, která oslabí imunitu proti pneumokokům, hemofilům, stafylokokům.

Graf 1. Nosičství pneumokoků v nosohltanu u dětí v pražských školkách v r. 2010 (7)



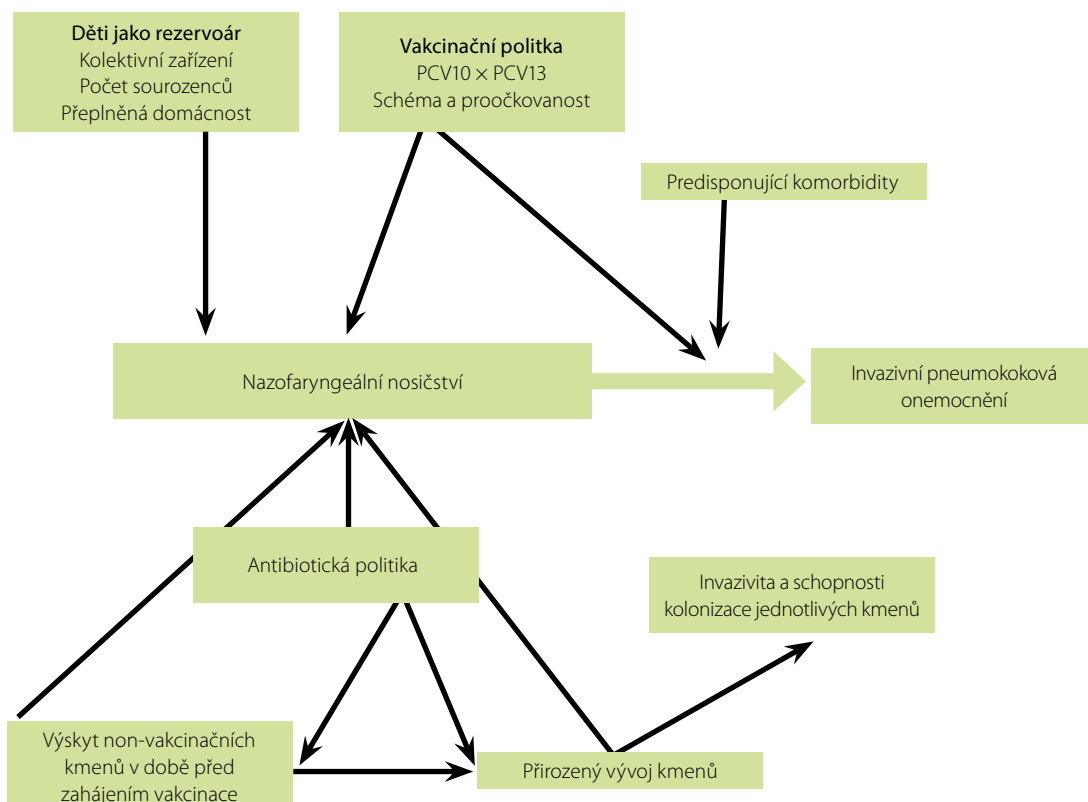
Prevenčí pneumokokových onemocnění NENÍ PODÁVÁNÍ ANTIBIOTIK PŘI POUHÉ KOLONIZACI. Pneumokok je běžnou součástí lidské mikrobioty. Kultivace výtěrů z nosu tedy nemá v klinické praxi žádný význam.

Očkování proti pneumokokům

K dispozici jsou u nás nyní dvě vakcíny – 10valenatní pneumokoková konjugovaná vakcína Synflorix (obsahuje sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F). Je určena k ak-

tivní imunizaci proti invazivním onemocněním, pneumonii a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let a 13 valentní pneumokoková konjugovaná vakcína Prevenar 13 (obsahuje sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A). Je určena k aktivní imunizaci k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let a k aktivní imunizaci k prevenci invazivních onemocnění

Graf 2. Faktory, ovlivňující obměnu pneumokokových sérotypů v populaci. Upraveno podle (16)



a pneumonie způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ≥ 18 let a starších pacientů.

Hlavním rezervoárem a šířitelem pneumokokových infekcí jsou v celé populaci děti do 5 let. Očkování chrání nejen očkování, ale zabraňuje i kolonizaci, a tak omezuje šíření na další jedince, kteří třeba nemohli být očkováni. Efekt očkování je tak širší. K prevenci kolonizace je nutno dosáhnout vyšších hladin protilátek než k prevenci invazivních onemocnění.

Ve studii sledující děti s akutními otitidami ve Francii přípravek Prevenar 13 významně snížil celkové nosičství 6 dodatečných sérotypů (a sérotypu 6C) a také nosičství sérotypů 6C, 7F, 19A jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar. Snížení nosičství bylo také zaznamenáno u sérotypu 3 (2,5 % vs. 1,1 %; $p = 0,1$) (11).

Účinnost pneumokokové konjugované vakcíny na nazofaryngeální nosičství byla studována také v randomizované dvojité zaslepené studii v Izraeli, ve které byli kojenci očkováni přípravkem Prevenar 13 nebo přípravkem Prevenar (7valentní) ve věku 2, 4, 6 a 12 měsíců. Přípravek Prevenar 13 významně snížil celkový počet nově zjištěných kolonizací 6 dodatečnými sérotypy a sérotypem 6C a sérotypy 1, 6A, 6C, 7F, 19A a 19F jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar (12).

K dosažení takzvané kolektivní imunity je však u pneumokokových onemocnění nutná proočkovanost minimálně 85 %. U nás je bohužel aktuálně mnohem nižší, proto nedosáhneme na přidaný efekt – kolektivní imunitu, nejsou tak chráněni neočkovaní jedinci. Podle údajů

národního registru hrazených zdravotních služeb Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR proočkovanost dětí pneumokokovými vakcínami u nás neustále klesá. Podíl pojištěnců, naočkovaných aspoň jednou dávkou očkovací látky, byl v České republice v roce 2012 80,1 %, v roce 2017 již pouze 66,9 %. Nejvyšší proočkovanost byla v roce 2017 v Ústeckém kraji – 77,2 %, nejnižší ve Zlínském kraji – 55,5 %.

Replacement

Po plošném očkování dochází časem k obměně kmenů cirkulujících v populaci, tzv. replacementu. Obměna se nejdříve projevuje změnou spektra kmenů kolonizujících nosohltan zdravých nosičů, následně je potom patrná i ve změně invazivních kmenů (14). Vliv vakcinace však není jediným faktorem. Ve vyspělých zemích s obdobnou proočkovaností, jako jsou např. USA a Velká Británie se replacement projevuje různě. V Británii došlo od roku 2013–14 (očkování 13valentní vakcínou bylo zavedeno 2010) k nárůstu invazivních onemocnění u seniorů a obměně sérotypů vyvolávajících invazivní onemocnění u dětí pod 5 let věku. V USA k takovým změnám nedošlo a obměna sérotypů byla jen malá. Je tedy zřejmé, že replacement nenastává jen tlakem vakcinace (15). Při hodnocení obměny pneumokokových kmenů v dané společnosti hrají roli i další faktory, jako jsou rozdíly v metodách surveillance (v USA jsou hemokultury běžně odebrány i u ambulantních pacientů,

v Evropě to jsou téměř výhradně pacienti hospitalizovaní, s těžším průběhem onemocnění). Vliv mají i epidemiologické faktory jako je pobyt v kolektivním zařízení, kontakt dětí se seniory, vakcinační schéma. Lokální výskyt a šíření některých sérotypů s různým invazivním potenciálem, vliv místního mikrobiomu a antibiotická rezistence – to vše také přispívá k rozdílu v obměně sérotypů (16). Propojení jednotlivých vlivů ukazuje Graf 2.

Pro včasné zachycení trendů replacementu je nutná bedlivá surveillance, která napomáhá v přípravě nových vakcín respektujících aktuální epidemiologii pneumokokových onemocnění.

Závěr

- Pneumokoky kolonizující nosohltan zdravých jedinců jsou **normální součástí lidské mikrobioty**.
- Jsou ale i prvním krokem k rozvoji infekce – **nově přicházející kmen přináší přechodně vyšší riziko onemocnění**.
- Očkování konjugovanými vakcínami zabrání invazivním onemocněním, otitidám a pneumoniím a při **dostatečně vysoké hladině protilátek i kolonizaci**.
- Při **proočkovanosti nad 85 %** je díky snížení kolonizace nastolena nepřímá ochrana neočkovaných – **kolektivní imunita**.
- **Po očkování dochází časem k obměně kmenů, je nutná surveillance a jsou vyvíjeny další vakcíny**.

LITERATURA

1. Tlaskalová-Hogenová H, Jirásková Z, Zákostelská Z, Petanová J et al. Mikrobiota, imunita a imunologicky mediované choroby. *Vnitřní Léč.* 2019; 65(2): 98–107.
2. Henriques-Normak B, Tuomanen EI. The Pneumococcus: Epidemiology, Microbiology and Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a010215.
3. Henrich K, Löffling J, Pathaka, et al. *Streptococcus pneumoniae* Senses a Human-like Sialic Acid Profile via the Response Regulator CiaR. *Cell Host Microbe*. 2016; 14: 20(3): 307–317.
4. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hoetz PJ. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders 2013; 7th edition: 4557 s.
5. Esposito S, Mari D, Bergamaschini L et al. Pneumococcal colonization in older adults. *Immun Ageing*. 2016; 13: 2.
6. Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 297–301.
7. Vančíková Z, Trojáněk M, Žemličková H, et al. Pneumo-

8. Simell B, Auranen K, Käyhty H, et al, & for the Pneumococcal Carriage Group (PneumoCarr) The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Review of Vaccines*. 2012; 11: 7: 841–855.
9. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 602–607.
10. Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Expert Review of Vaccines*, 2019; 18(6): 641–661.
11. Cohen R, Levy C, Bingen E. Impact of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage in Children With Acute Otitis Media *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 297–301.

12. Dagan R, Patterson S, Juergens CH, et al. Comparative Immunogenicity and Efficacy of 13-Valent and 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in Reducing Nasopharyngeal Colonization: A Randomized Double-Blind Trial. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 952–962.
13. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13 valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Inf Dis* 2014; 59(8): 1066–1073.
14. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch R. Serotype replacement in disease following pneumococcal vaccination: A discussion of the evidence. *Lancet* 2011; 378(9807): 1962–1973.
15. Lewnard, JA, Hanage, WP. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e213–20.
16. Levy C, Ouldali N, Caeyaen L, et al. Diversity of Serotype Replacement After Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Europe. *J Pediatr* 2019; 213: 252–253e3.