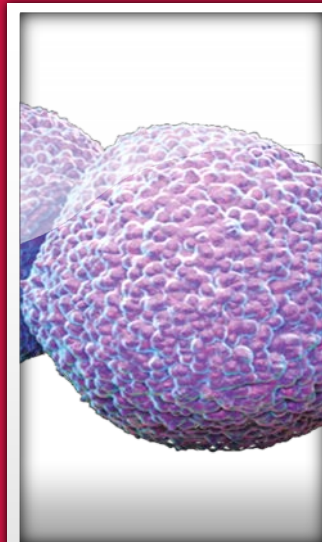




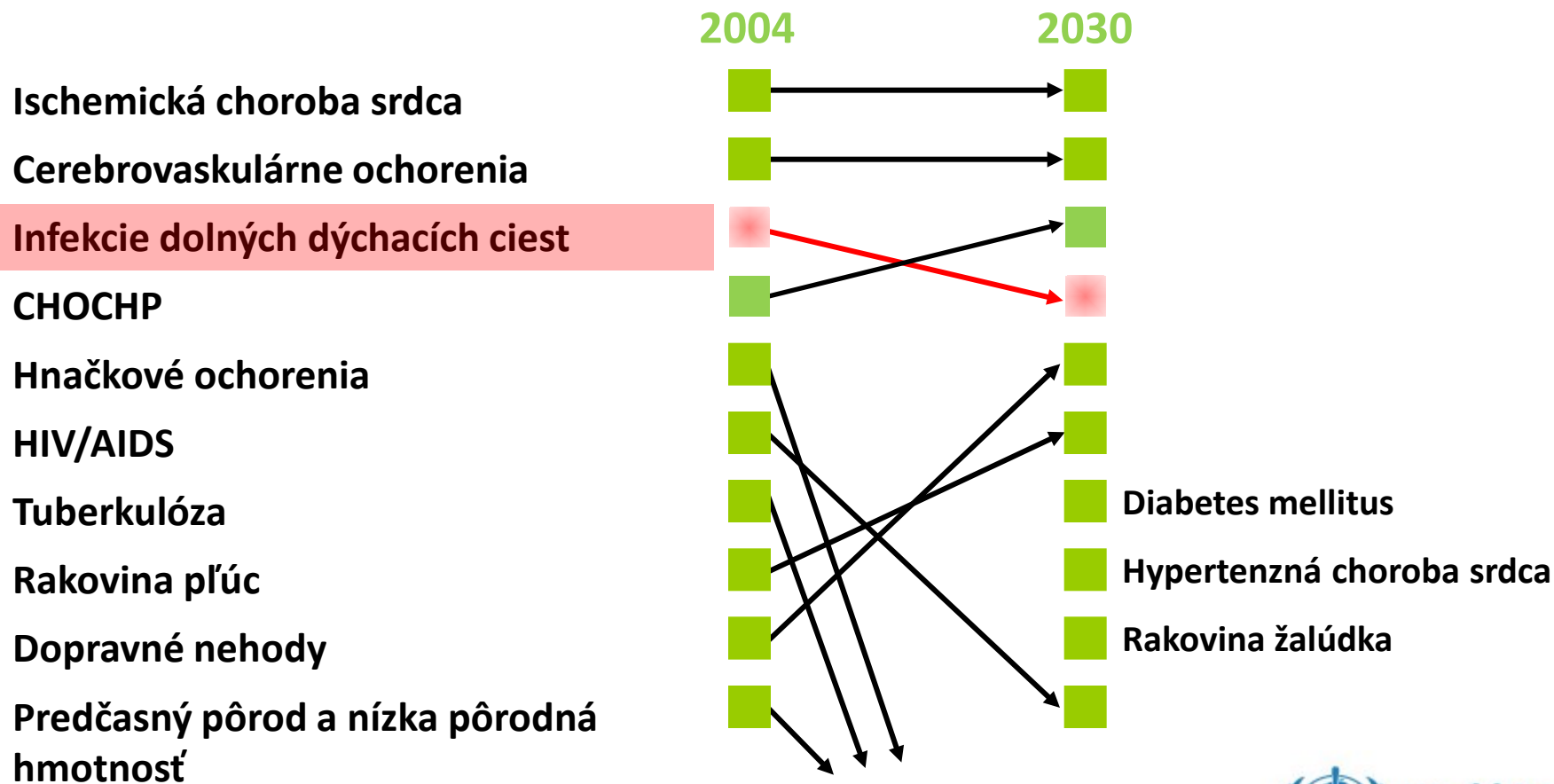
Pneumokokové ochorenia u dospelých – možnosti prevencie

Ivan Solovič



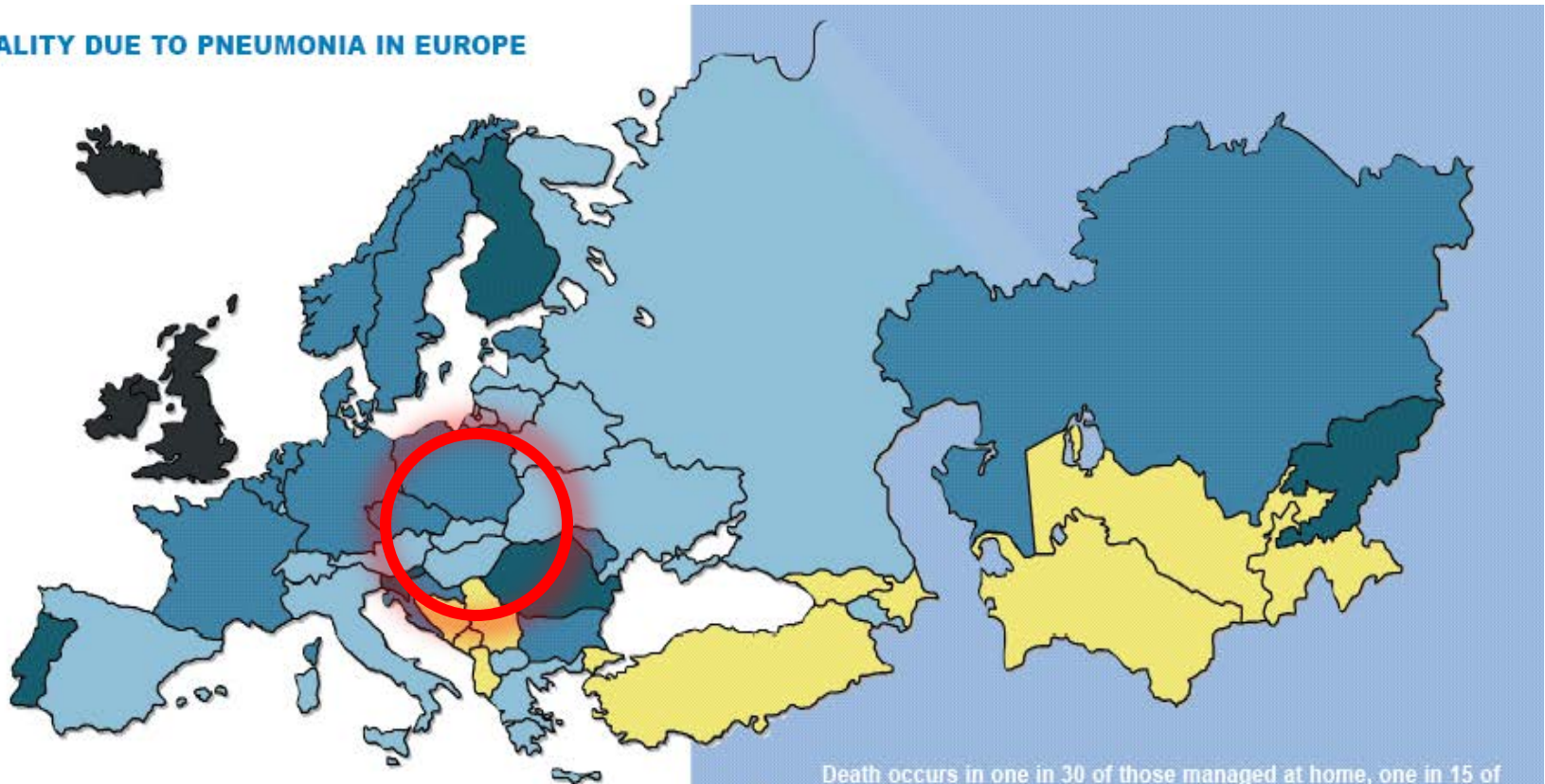
**Pneumococcal
disease**

Infekcie dolných dýchacích ciest patria medzi najčastejšie príčiny úmrtnosti svetovej populácie



Mortalita na pneumóniu v Európe 2010

MORTALITY DUE TO PNEUMONIA IN EUROPE



Data are presented as n per 100,000.

● >45 ● 31–45 ● 15–30 ● <15 ● NO DATA

WHO; www3.who.int/whosis

Death occurs in one in 30 of those managed at home, one in 15 of those admitted to hospital and one in three of those reaching an intensive care unit.

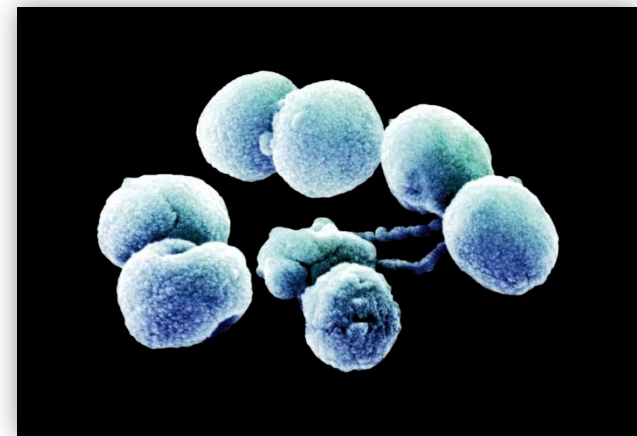
For those aged over 75 years, the highest mortality rates are found in Western European countries, with the highest of all being 1,267 per 100,000 for women in Iceland.

Ozaj sa zomiera na zápal pľúc?

- Podľa štatistiky WHO sú **pneumónie treťou najčastejšou príčinou úmrtnosti**, ktorá je najvyššia v rozvojových štátoch.
- Na pneumónie umiera ročne **3 – 5 miliónov ľudí**.
- K pneumónii dochádza častejšie **v detstve do 5 rokov**, menej často v dospelosti
- Výskyt spolu s úmrtnosťou opäť **stúpa vo veku nad 50 rokov**.
- **Rizikovou populáciou** sú osoby s chronickými chorobami, fajčiari, alkoholicy, drogovovo závislí a staršie osoby v sociálnych zariadeniach.
- Najčastejší výskyt pneumónií je v zimných mesiacoch.
- Predpokladá sa, že hospitalizáciu vyžaduje asi **20 – 30 %** všetkých prípadov pneumónií.

Pneumónia

- SR ročne hlásených až 30 000 prípadov pneumónie
- SR – ročne hospitalizovaných cca 7 000 – 17 000 prípadov
- 2007 – hospitalizovaných 13 318 pacientov, mortalita 8,5%
- viac ako 80% prípadov úmrtia vo vekovej skupine starších ako 60 rokov
- SR nízka penetrácia očkovania 23 valentnou polysacharidovou vakcínou – do 3%
- IDSA/ATS guidelines 4 skupiny + skórovacie systémy (CURB, PORT, PSI)



Pneumónia – ekonómia

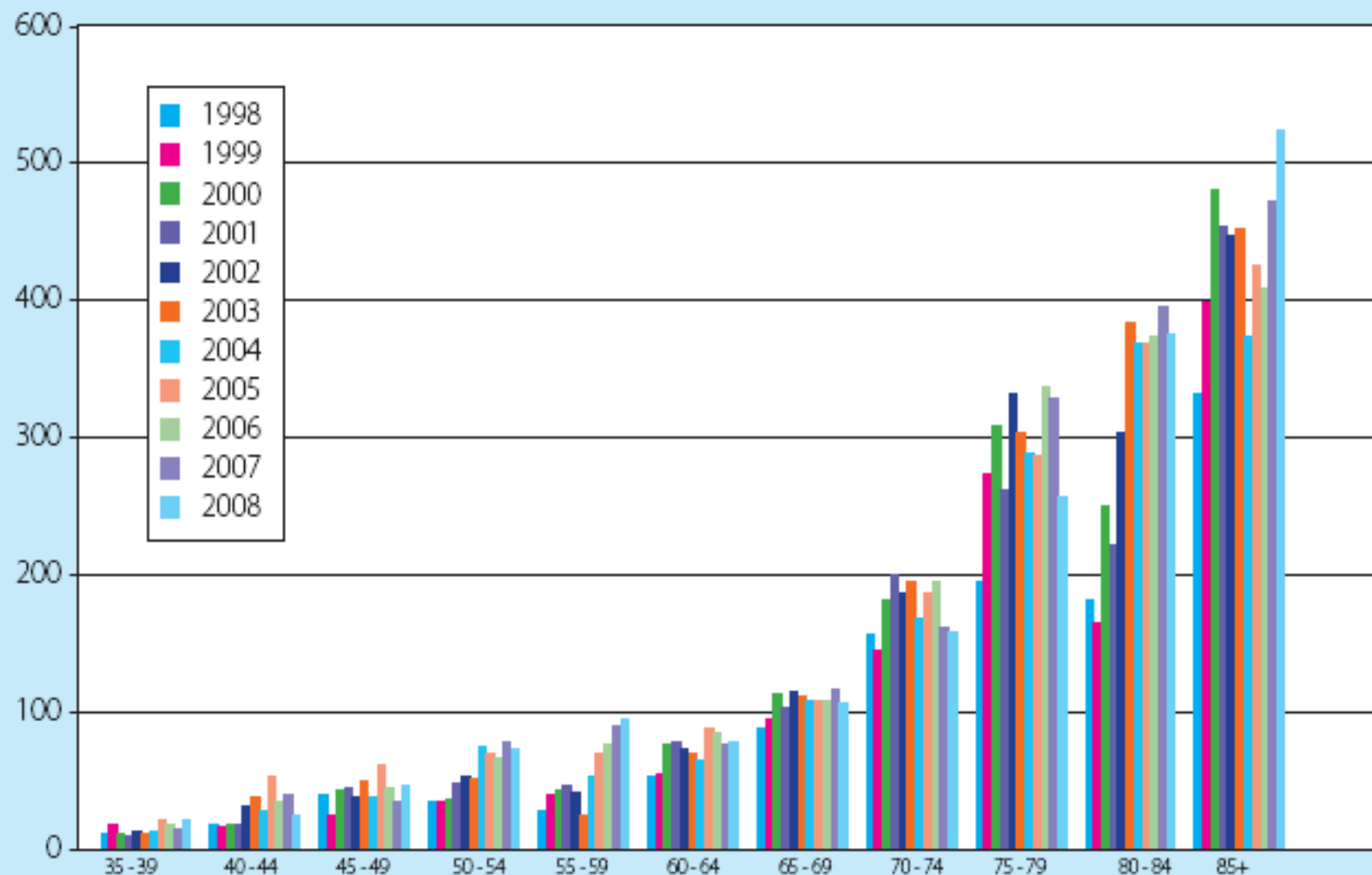
- USA – 4 – 5 mld USD ročne
- 40 – 60% na JIS / OAIM (10 - 15% bakterémie)
- Cca 7% výdavkov zdravotníctva
- Target „Obamovej reformy“



Tabuľka 2. Relatívne riziko úmrtia na pneumóniu v porovnaní s referenčnou skupinou. Upravené podľa (7).

Rizikový faktor	Riziko
Vek	
65 – 74 (referenčný)	1,00
75 – 84	1,6
Viac ako 85	2,3
Pohlavie: muž	1,2
Fajčenie	1,3
Diabetes	1,1
Kongestívne zlyhanie srdca	1,5
ICHS	1,0
Rakovina pľúc	1,4
Iné nádory	1,6
Demencia	1,4
CHOCHP	2,4
Ochorenie obličiek	1,2
Liečba prednizónom	1,7
Hospitalizácia pre pneumóniu v minulom roku	2,0

Obrázok 1. Počet úmrtí na chrípku a pneumóniu na Slovensku podľa veku.



Klasifikácia pneumónií

Pneumónie je možné klasifikovať podľa rôznych kritérií

- Etiológia - infekčná (bakteriálne, vírusové, plesňové)
 - neinfekčná - aspiračná, inhalačná, hypersenzitívna, alergická, sekundárna, hypostatická, iatrogénna (polieková, postradiačná)
- RTG obraz – alárna postihnuté celé pľúcne krídlo,
lobárna postihnutý celý lalok
lobulárna postihnutý lobulus
intesticiálna

Ale v súčasnej dobe je najpoužívanejšou pre infekčné pneumonie epidemiologická klasifikácia, kedy sa pneumónie delia podľa miesta, kde došlo k infekcii, ďalej podľa imunologického stavu pacienta, rizikových faktorov a závažnosti ochorenia.

Vstupné kritéria pre hodnotenie mortality

-BTS- Britská hrudníková spoločnosť

CURB- 65

C (confusion) - zmätenosť

U (urea) – urea nad 7 mmol/l

R (respiratory rate) – dychová frekvencia nad 30/ min

B (blood pressure) - TK (90/60 torrov)

65 – vek nad 65 rokov

Každý znak = 1 bod, od 0 bodov = 0,7% vzrastá mortalita až k 40%

0-1 mimonemocničná liečba, 2-3 stacionárne odd., viac ako 3 JIS

Vstupné kritéria pre hodnotenie mortality -ATS –Americká hrudníková spoločnosť

PSI(Pneumonia Severity index) podľa Fineho

Rizikové kritéria

Body

Muži	vek
Ženy	vek – 10
Ústav sociálnej starostlivosti	vek + 10
Pridružené choroby, nádory	+30
hepatopatie	+20
ICHS ,CMP, nefropatie	+10
Laborat. nálezy pH pod 7,35	+30
urea nad 10,7,	+20
Na pod 130 mmol/l	+20
glykémia nad 13,9mmo/l,	+10
HTK pod 0,30	+10
pO2 pod 8 kP	+10
pleurálny výpotok	+10

Rizikové skupiny podľa PSI

Skupina	Body	Mortalita
• I	Pod 50 m,55 ž	0,1%
• II	pod 70	0,6%
• III	71-90	2,8%
• IV	91-130	8,2%
• V	nad 130	29,2%

Skupina I nerizikovní pacienti - odp. ambulantná liečba

Skupina II,III rizikovejší - možno ambulantne s vyšším dozorom

Skupina IV, V - nutná hospitalizácia

Kritéria ťažkej pneumónie-indikácie k hospitalizácii na JIS

Malé kritéria- prítomnosť 2 znakov

- dychová frekvencia $> 30/ \text{min}$
- $\text{Pa O}_2 < 8\text{kPa}$, SaO_2 pod 92%
- systolický tlak $< 90 \text{ mm Hg}$ alebo diastolický tlak $< 60 \text{ mm Hg}$
- skiagram hrudníka s bilat. postihnutím alebo postihnutie viac ako dvoch lalokov

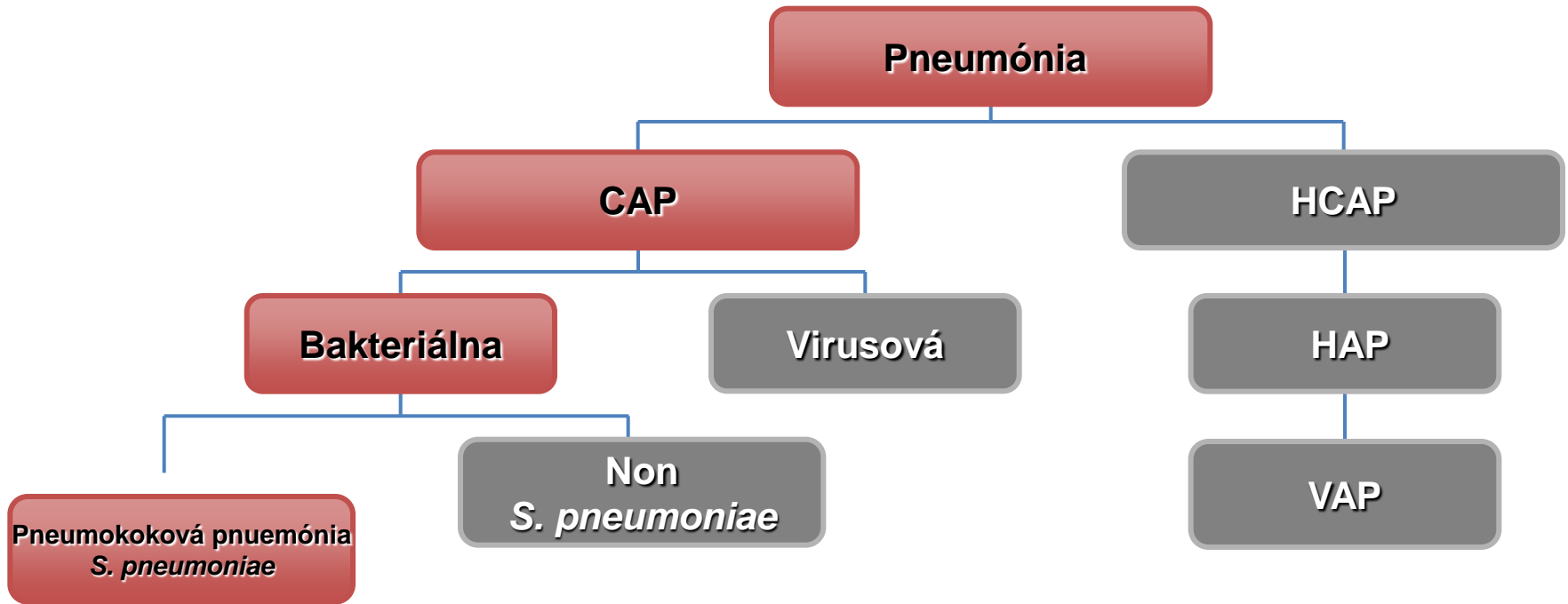
Veľké kritéria – prítomnosť 1 znaku

- potreba umelej pľúcnej ventilácie
- nárast infiltrácie o 50% a viac v priebehu 48 hodín od prijatia pri klinickom zhoršení
- potreba podávania vasopresorických látok viac ako 4 hodiny
- Kreatinin séra nad $0,2 \text{ mg/l}$ alebo zhoršenie renálneho zlyhania

Mortalita na komunitnú pneumóniu v závislosti od pôvodcov

Mikroorganizmy	Mortalita (%)
<i>S pneumoniae</i>	12.3
<i>S aureus</i>	31.8
<i>Legionella spp</i>	14.7
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1.4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	9.8

Klasifikácia pneumónie

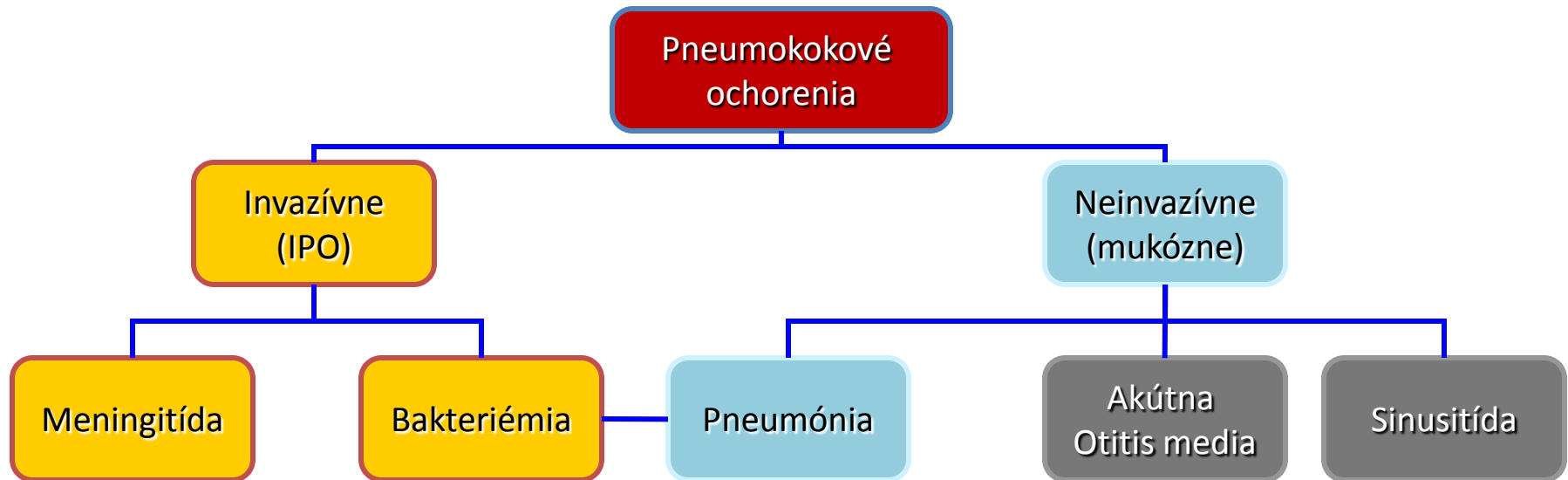


- Najčastejšou príčinou bakteriálnej komunitnej pneumónie je *Streptococcus pneumoniae*

CAP, community-acquired P.; HCAP, health care-associated P.
HAP, hospital-associated P.; VAP, ventilator-associated P.

. Bartlett JG et al. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):347-382.
Niederman MS et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.

Hlavné klinické formy pneumokokových ochorení



- Pneumokokové ochorenia sa delia na invazívne a neinvazívne (mukózne) infekcie
- Neinvazívne formy ochorenia môžu prejsť do invazívnych foriem (napr. pneumónia s bakteriémiou)²
- Niektoré sérotypy sú spájané s vyššou závažnosťou ochorenia a mortalitou³

1. World Health Organization (WHO). Acute respiratory infections (update September 2009). http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.htm

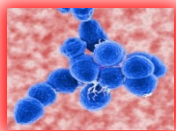
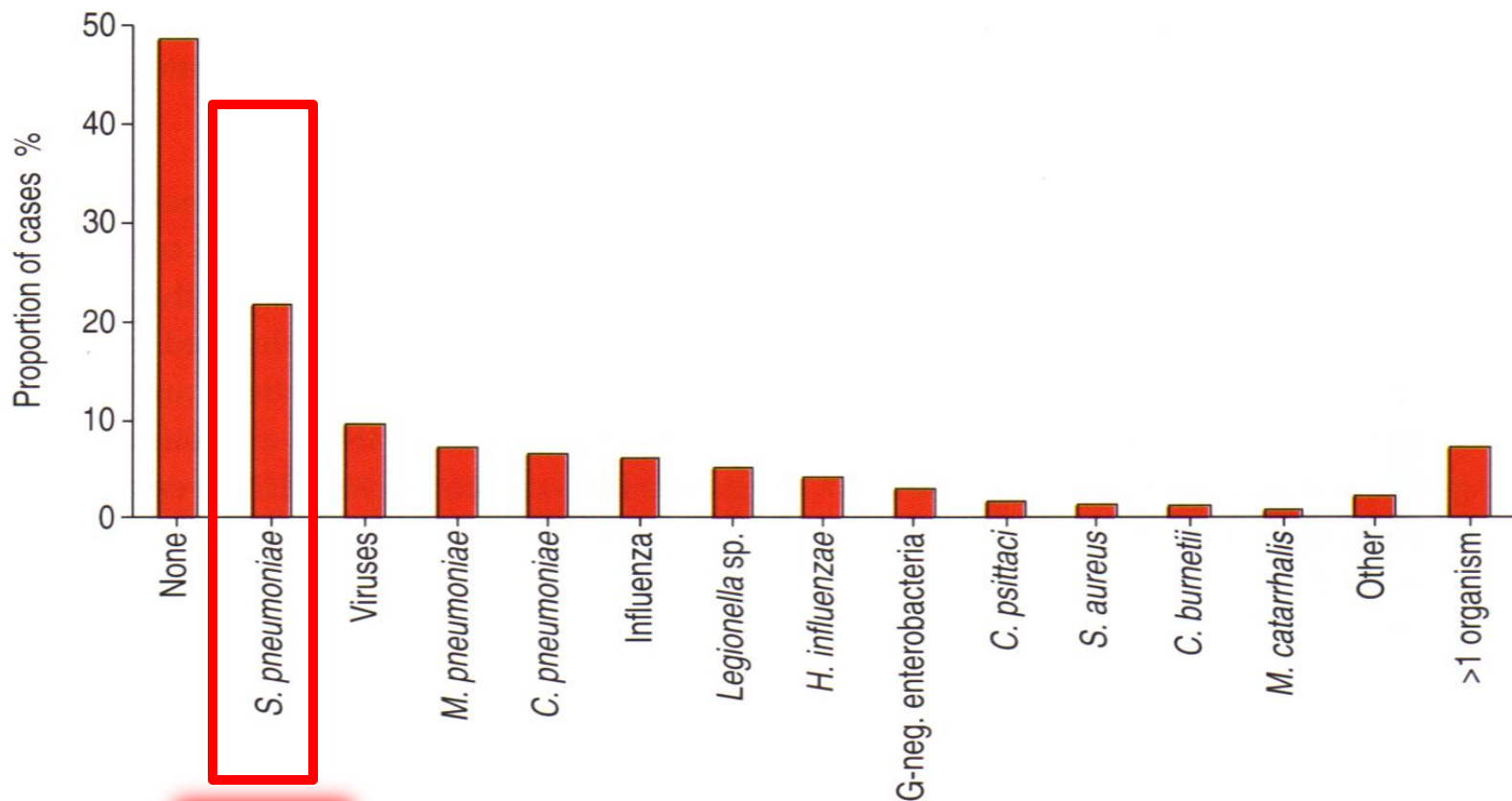
2. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 11th ed. 2009;217-230.

3. Jansen et al., Clin Infect Dis 2009

Faktory spojené so zvýšeným rizikom IPO u dospelých

Vek	Faktory hostiteľa		Vonkajšie faktory	Behaviorálne faktory
	Imunokompetentný	Imunokompromitovaný		
> 50 rokov	<ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne ochorenia • chronické respiračné ochorenia • chronické hepatálne ochorenia • diabetes • funkčná / anatomická asplénia • alkoholizmus • cerebrospinálny leak 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV • chronické ochorenie obličiek • malignita • transplantácia orgánu alebo kostnej drene • autoimunitné ochorenia • imunosupresíva, kortikoidy • primárna imunodeficiencia 	Socioekonomické	Fajčenie
			<ul style="list-style-type: none"> • zvyšujúce riziko vírusovej respiračnej infekcie • Inštitucionalizácia (napr. domovy soc.starostlivosti...) 	<ul style="list-style-type: none"> • vysoká konzumácia alkoholu

Percentuálne vyjadrenie zistených patogénov komunitnej pneumónie v Európe



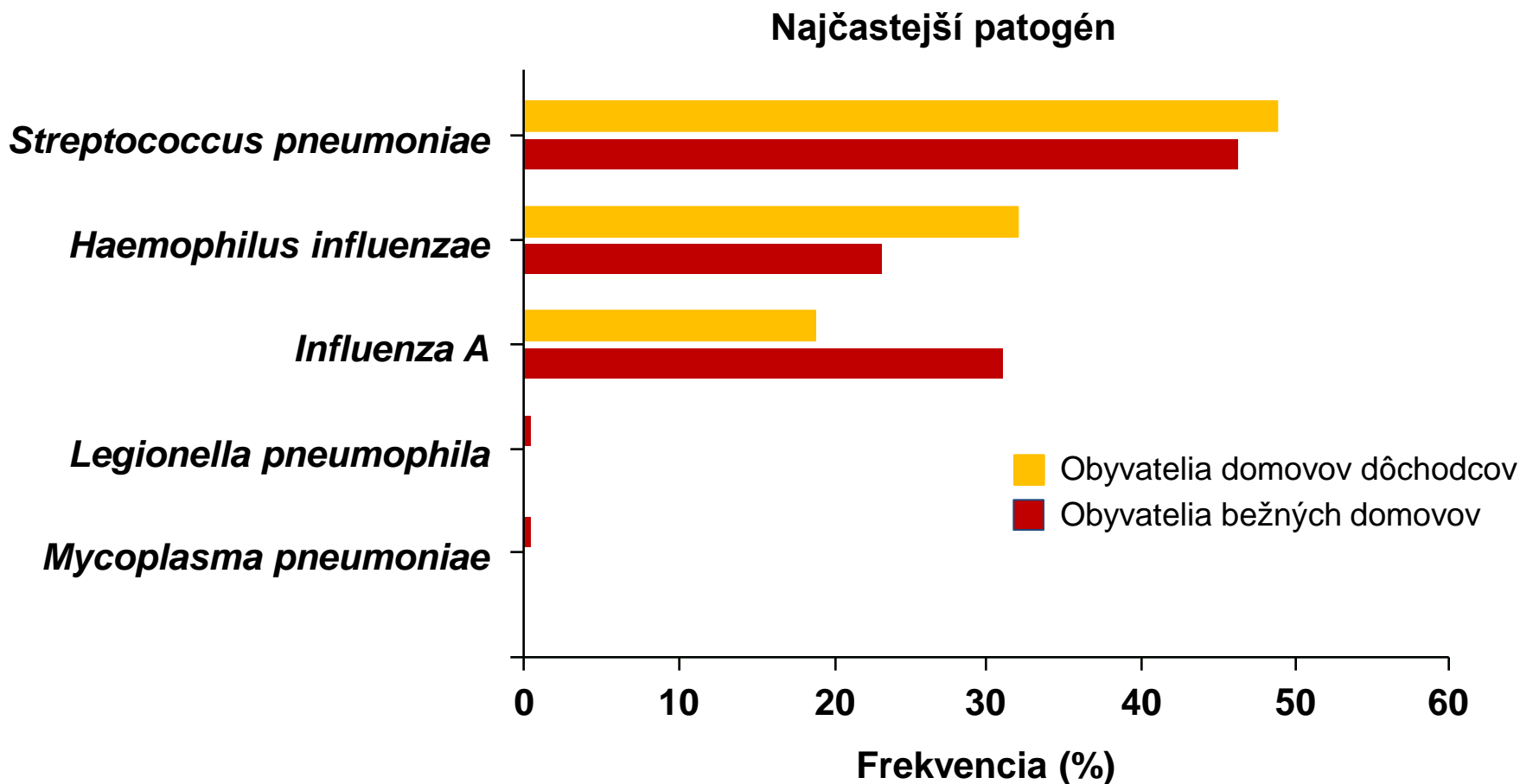
*European respiratory
roadmap 2011*

***Streptococcus pneumoniae* je vedúcou príčinou pneumónie u dospelých v komunite aj v nemocničnom prostredí v Európe**

Patogén	Komunita	Nemocnica	JIS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19.3	25.9	21.7
<i>Haemophilus influenzae</i>	3.3	4.0	5.1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11.1	7.5	2.0
<i>Legionella</i> spp.	1.9	4.9	7.9
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8.0	7.0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	1.4	7.6

*Meta-analysis of 41 studies performed in European countries and published in 2002

Streptococcus pneumoniae je najčastejším vyvolávateľom CAP v domovoch dôchodcov



Mortalita u pacientov s IPO/komunitnou pneumóniou sa nemení !

12,2%

Mortalita
(n=1130)

12,3%

Mortalita
(n=4432)

12%

Mortalita
(n=5837)

~12%

Mortalita
(n=730)

Riziko pneumokokových nákaz sa zvyšuje po 50.roku veku a pri komorbiditách

Zvyšuje sa rezistencia *S.pneumoniae* na antiinfektíva

Nemochnicie
Bakteriemická
pneumónia u
pac.≥12 rokov

Metaanalýza:
vanilyambulantní
pac. s
pneumóniou ≥
18 rokov

Nemochnicie
pneumonia u
pac.< 2 do >
65 rokov

Nemochnicie
pneumonia u
pac.>18 rokov

Austrian et al., Ann Intern Med 1969

Fine et al., JAMA 1996

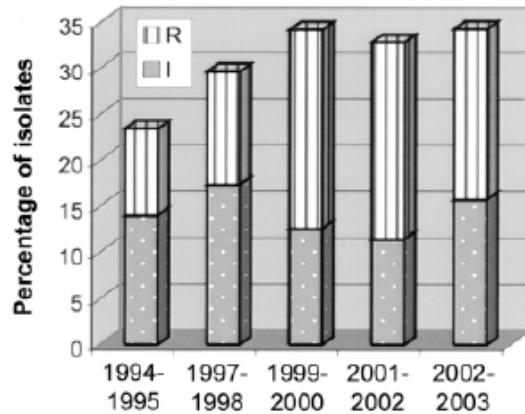
Feikin et al., Am J Pub Med 2000

Restrepo et al., Chest 2008

Rezistencia *S.pneumoniae* na antibiotiká narastá !

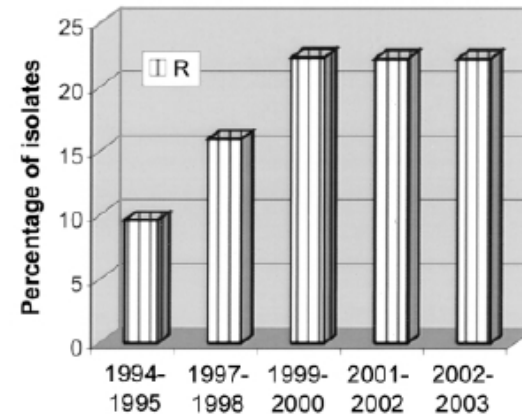
1817 izolátov *S.pneumoniae* u pacientov s komunitnou pneumóniou v 44 centrách v USA

Penicillin resistance



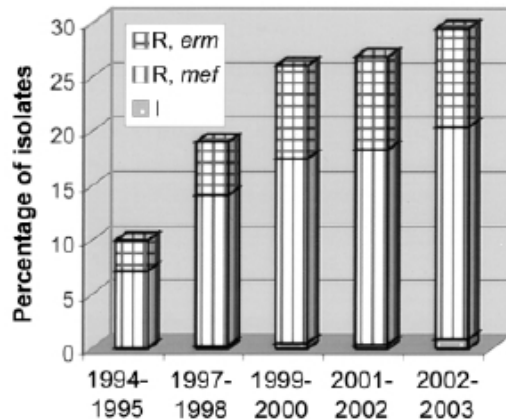
34,2%

Multidrug resistance



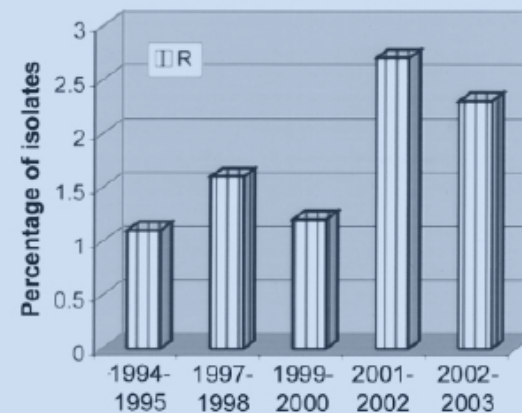
22,2%

Erythromycin resistance



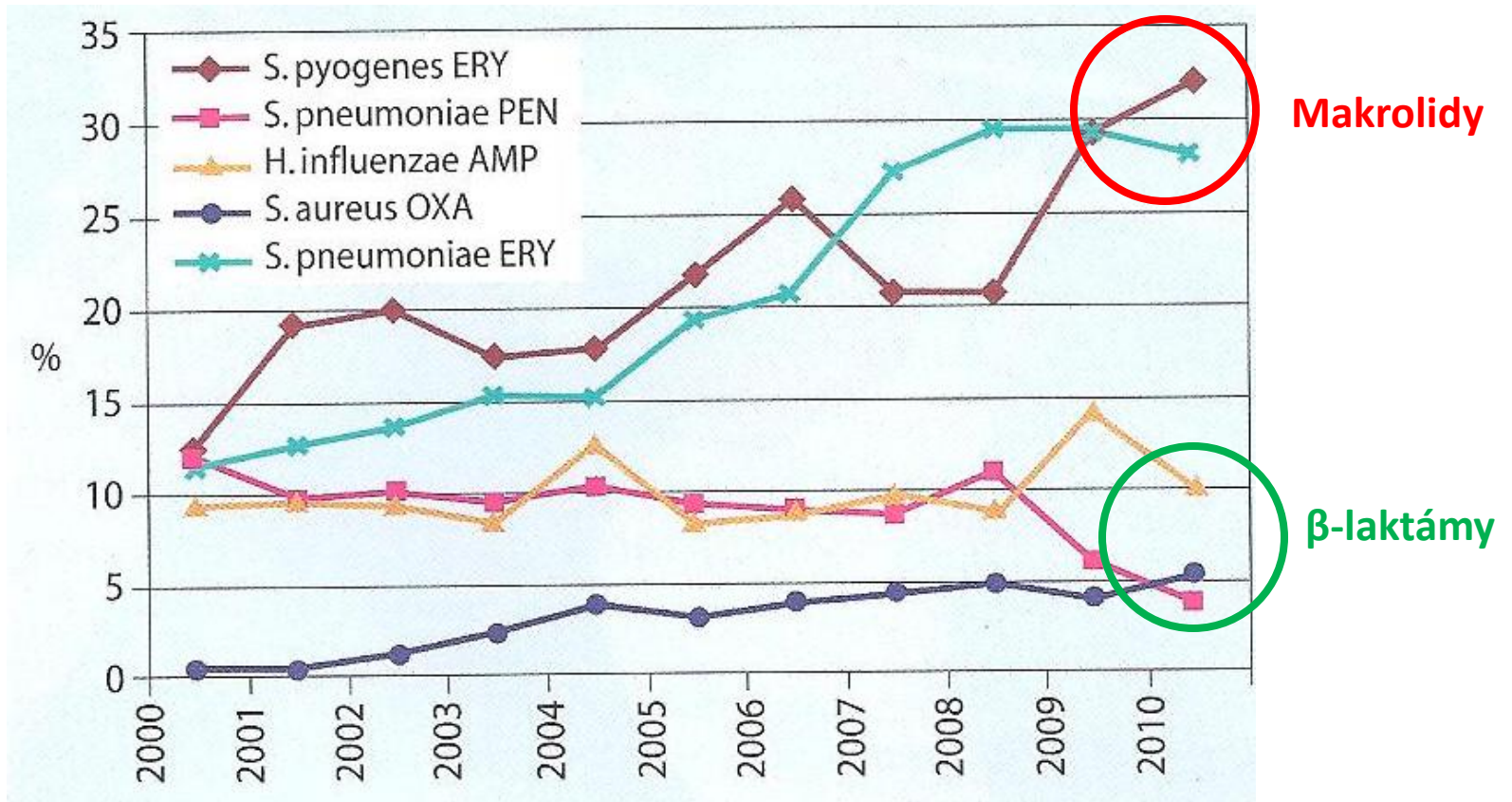
29,5%

Ciprofloxacin MIC of ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$



2,3%

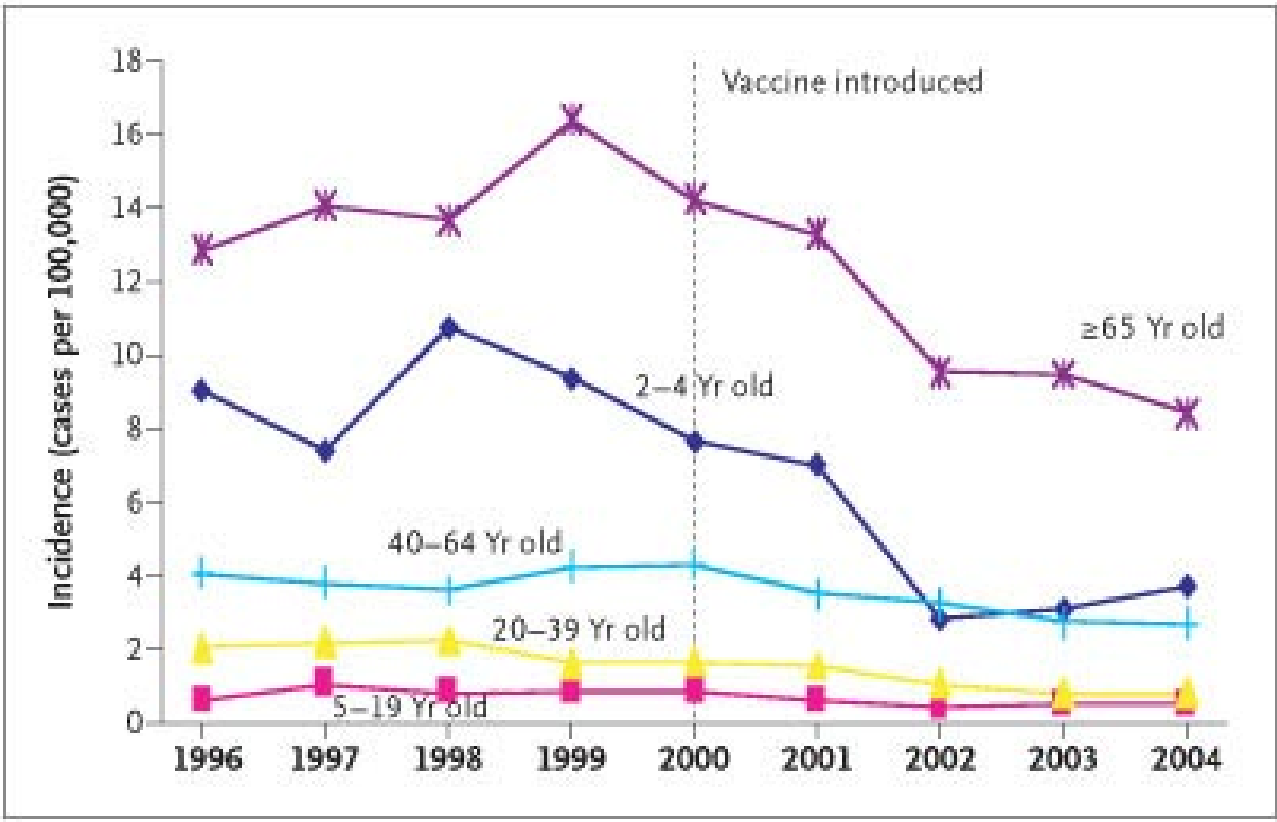
Vývoj rezistencie respiračných bakteriálnych patogénov v komunite v SR 2000-2010



Antibiotická rezistencia pneumokokových kmeňov

- Medzi najčastejšie klinicky významné liekovo rezistentné kmene patrí týchto 7 sérotypov: 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F
- Signifikantný **pokles v incidencii invazívnych pneumokokových** infekcii bol zaznamenaný v mnohých krajinách v súvislosti so:
 - Uvedením na trh 7-valentnej pneumokokovej konjugovanej vakcíny (PCV7) v r. 2000
 - Zlepšením antibiotickej stratégie a liečby
- V ostatných 5 rokoch je zaznamenávaný celosvetovo nárast multirezistentého sérotypu 19A

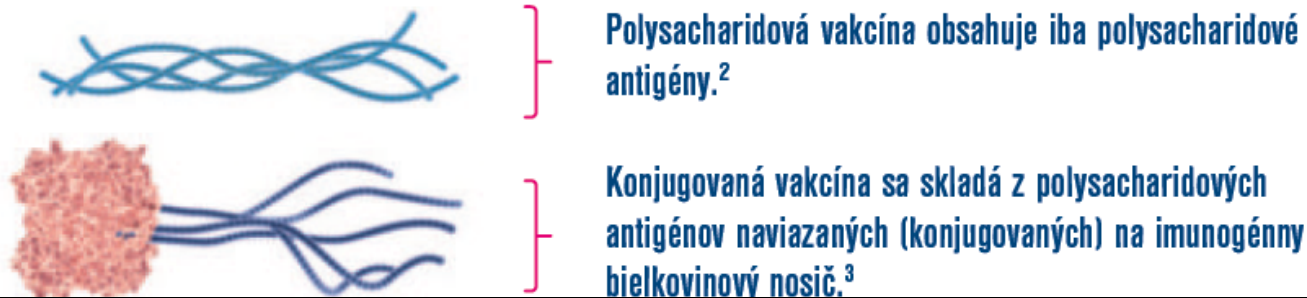
Incidenca invazívnych pneumokokových infekcií u osôb vo veku ≥ 2 roky, 1996-2004. Význam vakcinácie.



Kyaw et al., N Engl J Med 2006

Typ vakcíny určuje typ imunitnej odpovede

- Zloženie vakcín predurčuje imunitnú odpoveď a dĺžku ochranného účinku
- **Polysacharidové vakcíny (PPSV23)**
 - Polysacharidy kapsuly vyvolávajú imunitnú odpoveď závislú len na B-lymfocytoch (T-independentnú)
 - Nenavodzujú imunitnú pamäť, potreba preočkovania po 3 – 5 rokoch
 - Pri revakcinácii sa miera rizika NU zvyšuje
 - Poskytujú krátkodobý ochranný účinok



- Aká je účinnosť polysacharidovej a konjugovanej polysacharidovej pneumokokovej vakcíny ?

lymfocytov (T-dependentná reakcia)

- Tvorí sa protilátky s vysokou afinitou k antigénom
- Stimuluje sa imunitná pamäť
- Ochranný účinok je dlhodobý

Porovnanie imunogenicity PCV13 a PPV23 u dospelých ≥ 70 rokov očkovaných PPV23

Tabuľka 5 - OPA GMTs u dospelých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou vo veku ≥ 70 rokov, ktorým sa podal buď Prevenar 13 alebo 23-valentná polysacharidová vakcína (PPV23)^{a,b,c}

Sérotyp	Prevenar 13 N=400-426	PPV23 N=395-445	Prevenar OPA GMT titre v pomere k PPV23	
	OPA GMT	OPA GMT	GM Ratio	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)

^a Non-inferiorita bola definovaná ako nižšia hranica dvoch strán 95% CI pre GMR bola vyššia ako 0.5.
^b Štatisticky významne vyššia odpoveď bola definovaná ako nižšia hranica dvoch strán 95% CI pre GMR bola vyššia ako 1.
^c Pre sérotyp 6A[†], ktorý je jedinačný pre Prevenar 13, štatisticky významne vyššia odpoveď bola definovaná ako nižšia hranica dvoch strán 95% CI pre GM pomer vyšší ako 2.

Porovnanie imunogenicity PCV7 a PPV23 u pacientov s CHOCHP

*120 pac.s CHOCHP zaočkovaných PCV7 alebo PPV23:
Hodnotenie sérotypovo špecifických IgG a OPK po 1 mes.od očkovania*

TABLE 3. BASELINE AND 1-MONTH SEROTYPE-SPECIFIC GEOMETRIC MEAN IgG ANTIBODY LEVELS

Serotype	Baseline IgG $\mu\text{g/ml}$ (95% CI)		1-Month IgG $\mu\text{g/ml}$ (95% CI)	
	PCV7	PPSV23	PCV7	PPSV23
4	0.26 (0.17–0.38)	0.32 (0.23–0.44)	<u>2.03</u> (1.24–3.32)	0.70 (0.47–1.03)
6B	0.90 (0.65–1.25)	0.85 (0.67–1.08)	<u>2.96</u> (1.96–4.48)	1.76 (1.23–2.52)
9V	0.86 (0.61–1.20)	0.76 (0.55–1.06)	<u>4.69</u> (3.27–6.74)	2.09 (1.47–2.97)
14	2.88 (1.86–4.46)	2.90 (1.96–4.27)	17.2 (11.7–25.3)	11.22 (7.42–16.96)
18C	1.26 (0.84–1.89)	1.17 (0.83–1.64)	<u>9.26</u> (6.29–13.6)	3.70 (2.58–5.29)
19F	3.20 (2.43–4.21)	3.16 (2.55–3.93)	7.33 (5.16–10.4)	6.20 (4.75–8.09)
23F	0.75 (0.52–1.07)	0.55 (0.40– 0.76)	<u>7.31</u> (4.56–11.7)	1.52 (0.99–2.32)

Definition of abbreviations: OPK = opsonophagocytosis killing index; PCV7 = 7-valent diphtheria-conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine; PPSV23 = 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

Within each study group, postvaccination antibody levels and OPK were higher than baseline ($P < 0.01$) for all serotypes. Bolded items represent a significant difference in absolute postvaccination IgG levels between vaccine groups and underlined items represent a significant difference in 1 month to baseline IgG ratio.

PCV 13: zloženie polysacharidov sérotypov

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Pneumokokový polysacharid sérotyp 1 ¹	2,2 µg	Invazívne sérotypy
Pneumokokový polysacharid sérotyp 3 ¹	2,2 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 4 ¹	2,2 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 5 ¹	2,2 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 6A ¹	2,2 µg	Liekovo rezistentné sérotypy
Pneumokokový polysacharid sérotyp 6B ¹	4,4 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 7F ¹	2,2 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 9V ¹	2,2 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 14 ¹	2,2 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 18C ¹	2,2 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 19A ¹	2,2 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 19F ¹	2,2 µg	
Pneumokokový polysacharid sérotyp 23F ¹	2,2 µg	

¹konjugovaný s CRM₁₉₇ nosičovým proteínom a adsorbovaný na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hliníka).

Pneumokoková vakcinácia a medzinárodné odporúčania pre manažment komunitnej pneumónie – prevencia

- Pneumokoková vakcína zabezpečuje prevenciu invazívnych pneumokokových nákaz u starších pacientov a v ďalších vysoko rizikových skupinách. Má sa podať všetkým dospelým s rizikom pneumokokovej infekcie [A1]





Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD

Manažment Stabilnej COPD: Nefarmakologický

Pacient	Nevyhnutné	Odporúčané	Závislé od lokálnych smerníc
A	Zanechanie fajčenia (môže zahŕňať farmakologickú liečbu)	Fyzická aktivita	Chrípková vakcinácia Pneumokoková vakcinácia
B, C, D	Zanechanie fajčenia (môže zahŕňať farmakologickú liečbu) Pľúcna rehabilitácia	Fyzická aktivita	Chrípková vakcinácia Pneumokoková vakcinácia

Záver

- Infekcie dolných dýchacích ciest, predovšetkým **pneumónie sú 3.najčastejšou príčinou úmrtnosti** svetovej populácie
- Najčastejším patogénom vyvolávajúcim komunitnú pneumóniu je **S.pneumoniae**
- Komunitná pneumónia je najčastejšou formou IPO (>80%) a ohrozuje rizikové skupiny (seniori, imunokompromitovaní, s chronickými ochoreniami – predovšetkým CHOCHP....)
- Narastajúcim problémom je **lieková rezistencia pneumokokov**
- Popri racionálnej antiinfekčnej liečbe je potrebné realizovať u indikovaných pacientov prevenciu formou **aktívnej imunizácie**
- Pneumokoková **vakcinácia vedie k významnému zníženiu výskytu invazívnych pneumokokových infekcií** aj u dospelých pacientov
- Popri polysacharidovej 23-valentnej vakcíne máme k dispozícii pre dospelých pacientov aj konjugovanú polysacharidovú 13-valentnú vakcínu
- Zloženie sérotypov 13-valentnej vakcíny „pokrýva“ **klinicky najrelevantnejšie sérotypy spôsobujúce komunitnú pneumóniu**
- **Pneumokoková vakcinácia je súčasťou medzinárodných odporúčaní pre prevenciu komunitnej pneumónie i infekčných exacerbácií CHOCHP**

Ďakujem za pozornosť!

