

# Prevenar® – ПНЕВМОКОКОВА КОНЮГАТНА ВАКСИНА

Д-р Атанас Мангърров, г.м.

Началник на Детско отделение със сектор за интензивно лечение, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“, София

## Въведение

Prevenar® е първата пневмококова ваксина, предназначена за употреба при бебета и малки деца на възраст от 2 месеца до 5 години (притежава имуногенност в детска възраст поради това, че бактериалните захариди са конюгирани със специфичен белтък CRM197).<sup>1</sup> Ваксината може да се прилага и при по-големи деца, но основно е насочена към ранната детска възраст, където полизахаридните неконюгатни ваксини са недостатъчно ефективни, поради незрелост на имунната система.

Пневмококовата конюгатна ваксина е показана за активна имунизация срещу инфекции, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, включващи:

- сепсис,
- менингит,
- пневмония,
- остро възпаление на средното ухо.<sup>1</sup>

Ваксината включва 7 серотипа, които са причинители на болшинството от пневмококовите инфекции в детската възраст: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F.<sup>1</sup>

Prevenar® е съвместима и може да се прилага едновременно с другите използвани в детската възраст ваксини в съответствие с използваните схеми за имунизация. Тя може да се прилага и едновременно с използваните в много страни петили шест-валентни ваксини (срещу дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит (инактивирана) и хемофилус инфлуенце тип b, хепатит В).<sup>1</sup>

Понастоящем Prevenar® е включена в националните имунизационни календари на 27 страни. Ваксината е регистрирана в над 90 страни в света.

## Ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Prevenar® е оценявана в многобройни контролирани, включително двойно-слепи проучвания, както и в множество пост-маркетингови наблюдения. Във всички изпитвания Prevenar® е прилаган едновременно със задължителните педиатрични ваксини.<sup>1</sup>

Ефикасността срещу инвазивни пневмококови заболявания е оценена в широкомащабното рандомизирано, двойно-сляпо изпитване в мно-

гоетническата популация в Северна Калифорния – изпитването Northern California Kaiser Permanente (NCKP).<sup>2</sup> Над 37 816 кърмачета са имунизирани или с Prevenar®, или с контролна ваксина (конюгатна ваксина срещу менингококи група С), на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца. Изчислената специфична ефективност срещу серотиповете, включени в състава на ваксината, е 94%, а при intent-to-treat групата е 97%.<sup>2</sup>

В това изпитване ефективността срещу бактериемична пневмония, предизвикана от включените във ваксината серотипове на *Streptococcus pneumoniae*, е 87,5%.

Средно 30-40% от всички бактериални инфекции на средното ухо се причиняват от пневмококи. В това проучване намаляването на честотата на всички случаи на възпаление на средното ухо е 7%. При възпаление на средното ухо, причинено от серотиповете, включени във ваксината, ефикасността е 66,7%.<sup>2</sup>

Ваксината се понася добре, като най-честите нежелани лекарствени реакции са погуване и зачервяване на мястото на инжектиране и фебрилитет. Авторите заключават, че Prevenar® е високоефективна ваксина в профилактиката на инвазивните пневмококови заболявания в детската възраст и има значителен ефект върху възпалението на средното ухо.<sup>2</sup>

През 2000 г. в САЩ е въведена масова ваксинация с Prevenar® със серия от 4 дози (3 + 1) при кърмачета и програма за догонваща имунизация при деца до 5-годишна възраст. За периода оттогава се установява намаление с 94% на ИПЗ (инвазивни пневмококови заболявания) от серотиповете, включени във ваксината, при деца под 5-годишна възраст. Успоредно с това се наблюдава и косвен ефект – 62% намаление на ИПЗ, причинени от серотиповете, включени във ваксината, при лица над 5-годишна възраст. Този косвен ефект, или ефект на колективния имунитет (herd immunity), се дължи на намаляване на предаването на серотиповете от вече имунизирани деца към останалата част на популацията и съвпада с намаление на назофарингеалното носителство на серотиповете, включени във ваксината.<sup>1</sup>

През 2002 г. са публикувани допълнителни данни за безопасността, имуногенността и ефикасността на Prevenar® от авторите на изпитването Northern California Kaiser Permanente (NCKP).<sup>3</sup> Имуногенността на ваксината при преждевременно родени деца, както и при новородени с ниско тегло, е оценена като най-малко същата, както при доносни новородени с нормално тегло деца.<sup>3</sup> Фебрилитетът е единственото нежелано събитие, наблюдавано по-често след приложение на ваксината в сравнение с контролната група. Авторите съобщават и за наличие на данни за косвения ефект от ваксинацията (колективен имунитет). Не се наблюдава повишаване на честотата на пневмококовите заболявания, дължащи се на серотипове извън тези, включени в Prevenar®.<sup>3</sup>

През 2004 г. са публикувани по-нататъшни резултати от авторите на Northern California Kaiser Permanente (NCKP),<sup>4</sup> които потвърждават ефективността на Prevenar® за намаляване на честотата на пневмококовите инфекции в детската възраст, както и наличието на индиректен ефект от ваксинацията – намаляване на честотата на пневмококовите инфекции в общата популация. Няма данни за увеличаване на пневмококовите инфекции, дължащи се на серотипове извън включените във ваксината. За първи път се публикуват данни за намаляване на антибиотичната резистентност – високата резистентност на пневмококите към пеницилин намалява от 15% (2000 г.) на 5% (2003 г.).<sup>4</sup>

В публикация от 2005 г. се разглеждат директния и индиректния ефект от рутинната ваксинация с Prevenar® в САЩ.<sup>5</sup> *Streptococcus pneumoniae* е водещ причинител на пневмония и менингит в САЩ и засяга най-често малки деца и възрастни хора. Въвеждането на рутинна ваксинация с Prevenar® намалява значително честотата на ИПЗ (причинени от серотиповете, включени във ваксината) при деца под 5-годишна възраст – от 80 случая на 100 000 (1998–1999) до 4,6 случая на 100 000 през 2003 г., което представлява 94% намаление. Ваксината предотвратява два пъти повече ИПЗ през 2003 г. чрез индиректния ефект сред неваксинираната популация – изчисленията сочат, че са предотвратени 9 140 случая на ИПЗ при деца и 20 459 при възрастни. Анализите демонстрират, че болшинството от случаите (69%) на ИПЗ са предотвратени благодарение на индиректния ефект на ваксината.<sup>5</sup>

Има данни, че въвеждането на Prevenar® в рутинна имунизационна програма в САЩ при деца от 2-месечна възраст води до намаляване на честотата на ИПЗ и при кърмачета под 2 месеца – индиректен ефект на ваксината при кърмачета твърде малки, за да бъдат ваксинирани.<sup>8</sup>

В публикация от 2007 г. се коментира ефектът на Prevenar® върху честотата на пневмококовите менингити в северна Франция. Наблюдението

обхваща 18 клиники в северна Франция и проследява броя на лабораторно потвърдените случаи на пневмококови менингити през 2001–2005 г. при деца под 18-годишна възраст. Наблюдава се намаление на пневмококовите менингити с 53%, като намалението е още по-значимо в групата на деца под 2-годишна възраст – децата, подлежащи на ваксинация. В тази група честотата на пневмококовите менингити намалява с 82% (от 8,8 на 1,8 случая на 100 000 деца).<sup>6</sup>

Острото възпаление на средното ухо е често срещано детско заболяване – пневмококите причиняват средно 30–40% от всички бактериални инфекции на средното ухо. Prevenar® води до значимо намаляване на случаите на възпаление на средното ухо. В рандомизирано, двойно слепо проучване, обхващащо 1662 деца, се наблюдават следните резултати в групата на деца, ваксинирани с Prevenar® - намаление на всички епизоди на остро възпаление на средното ухо с 6%; намаление на микробиологично потвърдените епизоди с 34% и 57% намаление на епизодите, дължащи се на серотиповете, включени в Prevenar®.<sup>7</sup>

Други данни сочат намаляване на визитите при лекар по повод остро възпаление на средното ухо с 42,7% през 2004 г. в САЩ, като за същия период се отчита намаление с 41,9% на изписваните за лечение на възпаление на средното ухо рецепти за антибиотици, което води до намаление на разходите за лечение с 32,2%.<sup>9</sup>

Понастоящем тече процес на въвеждане на Prevenar® в националните имунизационни програми на много страни. Налице са и резултатите от въвеждането ѝ. Към януари 2007 г. приблизително 84% от всички новородени в Германия са ваксинирани най-малко с една доза Prevenar®. Една година по-късно се отчита 50% намаление на ИПЗ при деца от 0 до 23 месеца.<sup>10</sup>

През юли 2006 г. Prevenar® е включен в имунизационната програма на Норвегия. 95% от децата, родени от януари 2006 г. са получили поне една доза от ваксината. Честотата на ИПЗ при деца под 2-годишна възраст бързо намалява от 47,1 случая/100 000 до 13,7 случая/100 000 през 2007. Ефектът от въвеждането на Prevenar® е 74%.<sup>11</sup>

### Фармакоикономически аспекти

Инфекциите, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, са водеща причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб. Изследвания за стойността ефективност на Prevenar® са публикувани в 11 страни.

Индиректният ефект от въвеждането на пневмококовата имунизация на новородени в САЩ е свързан с намаляване на заболяемостта и спестяване на преки медицински разходи.<sup>14</sup>

В Испания броят на новородените годишно е 360 хиляди. Очаква се въвеждането на рутинната ваксинация с Prevenar® да доведе до значимо намаляване на заболяемостта и смъртността от пневмококови инфекции.<sup>12</sup>

Фармакоикономическа оценка за въвеждането на Prevenar® в Холандия констатира намаляване на заболяемостта и смъртността, както и намаляване на разходите, свързани с лечението на пневмококовите инфекции.<sup>13</sup>

Фармакоикономическата оценка на индиректния ефект на пневмококовата ваксинация в Швейцария води до заключението, че въвеждането на рутинна ваксинация с Prevenar® ще доведе до намаляване на заболяемостта и свързаните с това разходи за лечение не само сред ваксинираните деца, но и сред останалата част от популацията.<sup>15</sup> Намаляването на пневмококовите инфекции сред неваксинираната част от населението се реализира чрез намаляване на назофарингеалното носителство.<sup>15</sup>

Фармакоикономически анализ в Германия докладва, че спестяването на разходи, което е резултат от въвеждането на Prevenar® в национална имунизационна програма, е достатъчно да компенсира цената на имунизационната програма; допълнителен индиректен ефект се наблюдава сред възрастното население.<sup>16</sup>

Анализ на очакваните здравни ползи и стойностна ефективност от въвеждането на Prevenar® в рутинна имунизационна програма в Канада сочи, че ваксинацията на 340 000 новородени ежегодно ще доведе до предотвратяване на 12 смъртни случая, 74 случая на пневмококов менингит; 609 случая на пневмококова бактериемия, 8187 случая на пневмония и 804 000 случая на остро възпаление на средното ухо.<sup>17</sup>

Рутинното използване на Prevenar® при деца води до намалена употреба на антибиотици. Намаляването на честотата на острите инфекции и намалената употреба на антибиотици е свързана с директно спестяване на разходи и ясни икономически ползи.

## Заключение

- Употребата на Prevenar® води до граматично намаление на ИПЗ (менингити, бактериемия, пневмония), причинени от серотиповете, включени във ваксината. Prevenar® има и индиректен ефект, свързан с намаляване на ИПЗ в общата популация чрез намаляване на предаване на бактериите от вече ваксинираните деца и общо намаляване на назофарингеалното носителство.

- Безопасността на ваксината е доказана в многобройни рандомизирани клинични проучвания и постмаркетингови наблюдения. Prevenar® е добре поносим и съвместим с другите стандартно прилагани в детската възраст ваксини.

- Prevenar® има потенциал за овладяване на проблема с непрестанно нарастващата бактериална резистентност. Надзорът на пневмококовите заболявания показва намаляване на честотата на пневмококовите инфекции, причинени от пеницилин-резистентни пневмококи след въвеждане на Prevenar® в рутинна употреба.

- Многобройните фармакоикономически анализи показват, че Prevenar® е стойностно ефективен. Въвеждането на Prevenar® в националните имунизационни програми е свързано с директно спестяване на разходи и ясни икономически ползи.

- По данни на СЗО пневмококовите инфекции са първостепенна причина за смъртност при деца под 5-годишна възраст, което може да се предотврати с ваксинация. Поради голямата социална значимост на пневмококовите инфекции и високата ефикасност на ваксинацията, СЗО препоръчва приоритетно включване на ваксината в националните имунизационни програми

- Понастоящем Prevenar® е регистриран в над 90 страни в света. Prevenar® е включен в националните имунизационни програми на 27 държави, като броят им непрекъснато расте. В момента седем държави подготвят включване на ваксината в национални имунизационни програми. Отскоро ваксината се прилага на всички новородени в Турция. Предстои включване на Prevenar® в Словакия, Унгария, Полша, Румъния и др.

## Литература

1. Крапка характеристика на прогукма
2. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children, Black et al, *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19:187-95
3. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California, Steven Black, Henry Shinefield (2002); 161:5127-5131
4. Postlicensure Surveillance for Pneumococcal Invasive Disease After Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Northern California Kaiser Permanente, Steven Black, MD et al, *The Pediatric Infectious Disease Journal*; Volume 23, Number 6, June 2004
5. Direct and Indirect Effects of Routine Vaccination of Children with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Incidence of Invasive Pneumococcal Disease - United States, 1998-2003, Morbidity and Mortality Weekly Report; Reported by: A Reingold, MD, California Emerging Infections Program, Oakland, California. J Hadler, MD, Emerging Infections Program, Connecticut Dept of Public Health. MIM Farley, MD, Georgia Emerging Infections Program, Veterans Affairs Medical Center and Emory Univ School September 16, 2005; 54(36):893-897
6. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France; F Dubos, I Marechal, M O Husson, C Courouble, M Aurel, A Martinot, the Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases; *Arch Dis Child* 2007; 92:1009-1012. doi: 10.1136/adc.2007.119891
7. Efficacy of a Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Acute Otitis Media J Uhani et al, *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 6; February 8, 2001
8. Invasive Pneumococcal Disease Among Infants Before and After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine, Katherine A. et al; *JAMA*, April 12, 2006-Vol 295, No. 14
9. Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization by Privately Insured Young Children in the United States, 1997-2004 Fangjun Zhou, PhDa, Abigail Shefer, MDa, Yuan Kong, MSb, J. Pekka Nuorti, MD, DSc aNational Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; bScience Applications International, San Diego, California PEDIATRICS Volume 121, Number 2, February 2008

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.