

Р.Р. Райнерт, Б. Тайши, Pfizer H.C.P. Corporation, Колледжвилль, США

Эффективность иммунизации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной для профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства

Во многих странах мира *Streptococcus pneumoniae* является ведущей причиной детской заболеваемости и смертности. По оценкам ВОЗ, в развивающихся странах ежегодно примерно 1 млн детей умирают от заболеваний, вызванных пневмококками [1]. Среди детей младше 5 лет пневмококковые инфекции являются одной из ведущих причин смертности от заболеваний, которые можно предотвратить с помощью вакцинации [2]. К инвазивным заболеваниям, вызываемым пневмококками, относятся менингит, бактериемия, а также пневмония с бактериемией и/или эмпиема [3].

В апреле 2012 г. были представлены рекомендации ВОЗ по использованию пневмококковых конъюгированных вакцин (PCV) (см. ниже) [4], вместо ранее опубликованных от 2007 г. по 7-валентной PCV7 [1]. Новый документ основан на доказательной базе, полученной в результате последних разработок, и фокусирует внимание на включении и применении новых PCV в национальных программах иммунизации детей во всем мире. При принятии решения о включении PCV в программу иммунизации помимо других факторов следует руководствоваться распределением серотипов пневмококка в разных возрастных группах.

13-валентная PCV (Превенар 13, Pfizer Inc., Нью-Йорк, США) разработана как улучшенная версия 7-валентной PCV (Превенар/Превенар, Pfizer Inc.), содержащей серотипы 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F, с целью профилактики инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), пневмонии и острого среднего отита (ОСО), вызываемых 13 серотипами пневмококков у новорожденных и детей младшего возраста. В дополнение к серотипам, имеющимся в PCV7, PCV13 содержит серотипы 1, 3, 5, 6A, 7F и 19A. Эта вакцина обеспечивает охват наиболее широкого среди PCV спектра серотипов пневмококка, вызывающих заболевания у детей [5, 6].

Клинические исследования по иммуногенности и безопасности PCV13 у детей раннего возраста проводились в период с 2006 по 2008 гг. В настоящее время PCV13 зарегистрирована более чем в 100 странах на шести континентах (Pfizer, данные на май 2012 г.). В Евросоюзе PCV13 зарегистрирована в декабре 2009 г., а в США Федеральное агентство одобрило вакцину в феврале 2010 г. [7]. В рамках программ массовой вакцинации в Европе и США широкое использование PCV13 началось в 2010 г. Таким образом, на сегодняшний день уже имеются данные двухлетнего наблюдения. С учетом наличия убедительных доказательств иммуногенности, эффективности и безопасности PCV7 клинические исследования по оценке эффективности конъюгированной вакцины с расширенным серологическим спектром с участием контрольной группы непрививаемых PCV детей неэтичны. Кроме того, для достижения статистической значимости полученных результатов сравнительное исследование эффективности PCV13 в отношении предупреждения ИПИ с обязательной вакцинацией контрольной группы PCV7 потребовало бы очень большой численности выборки детей. Поэтому в качестве прогностического суррогатного критерия оценки защитной эффективности PCV13 использована иммуногенность в сравнении с PCV7: количество серотип-специфических антикапсулярных IgG антител (по иммуноферментному анализу) и их функциональность (по опсонифагоцитирующей активности). Для предрегистрационного исследования PCV13 были использованы рекомендации технического комитета ВОЗ [8, 9].

Бремя пневмококковых заболеваний и распространенность серотипов пневмококка в различных регионах мира

Благодаря широкому применению PCV7 в странах Западной Европы, США, Канаде и Австралии удалось практически устранить заболеваемость ИПИ, вызываемую семью включенными в вакцину серотипами [10, 11]. Согласно данным наблюдений из разных стран мира, где проводилась массовая вакцинация PCV7, наибольшую значимость приобрели серотипы 1, 3, 5, 6A, 7F и 19A, не входящие в состав PCV7, при этом число ИПИ, обусловленных серотипом 19A, было наиболее значимым [12]. Серотипы, включенные в PCV13, соответствуют спектру серотипов пневмококка (охват в пределах от 80 до 90%), вызывающих заболевания и обуславливающих носительство в большинстве регионов мира [13].

Бремя пневмококковых заболеваний и их характеристика детально описаны в регионах с развитой системой эпидемиологического надзора (Европа и Северная Америка) [13]. В последнем отчете ВОЗ суммированы имеющиеся опубликованные данные по распространенности серотипов пневмококка в Юго-Восточной Азии и подчеркивается потребность в усиленном эпидемиологическом контроле в этом регионе мира. Основным поводом для беспокойства стало увеличение распространения пневмококков с высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам, что, согласно документам Азиатской системы по контролю за резистентными микроорганизмами (ANSORP), связано с обычной практикой широкого применения антибиотиков. Авторы указали на довольно большую распространенность серотипов 19F, 23F, 14, 6B, 1 и 3, что дает 46 и 65% охват серотипов для PCV7 и PCV13, соответственно [14]. Эти данные согласуются с последним опубликованным систематическим обзором по распространенным во всем мире серотипам пневмококка, вызывающим ИПИ у детей младше 5 лет [15].

Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин

За десятилетие использования PCV7 продемонстрировала высокую эффективность у детей младше 2 лет против ИПИ, вызываемых перекрывающимися вакциной серотипами. Эффективность подтверждена в ходе широкого ее применения в США [11] и многих других странах [16]. Поскольку в странах, где она была одобрена, PCV7 показала значительное снижение заболеваемости и смертности, ожидается, что и 13-валентная PCV также внесет вклад в профилактику пневмококковых инфекций. Мониторинг эффективности вакцины важен для определения ее истинного влияния на заболеваемость пневмококковыми инфекциями, особенно в отношении дополнительных шести серотипов, отсутствующих в PCV7 и включенных в PCV13.

В период пострегистрационного наблюдения необходимо проведение сравнительных клинических исследований иммуногенности для оценки эффективности PCV нового поколения (PCV13) (подобной, хуже или лучше) в сравнении с ранее применявшимися вакцинами. В отношении пневмококковых инфекций необходима взвешенная интерпретация таких результатов, так как помимо других факторов должны приниматься в расчет доступность вакцины и естественная изменчивость серотипов (например, серотипа 1) [17].

Эффективность PCV13 в Англии и Уэльсе

В последней публикации по распространенности ИПИ в Англии и Уэльсе (материалы популяционных исследований) сообщается, что с апреля 2008 г. было обследовано 264 ребенка в возрасте младше 24 мес. Для присутствующих в PCV13 шести дополнительных серотипов эффективность схемы вакцинации (по количеству введенных доз) и динамику заболеваний, вызванных конкретными серотипами, оценивали с помощью непрямого когортного метода, где контролем служили случаи ИПИ, вызванные не входящими в PCV13 серотипами.

Эффективность вакцины вычисляли по формуле:

число ИПИ, связанных с серотипами PCV13/число ИПИ, связанных с отсутствующими в PCV13 серотипами.

Все случаи были разделены на следующие категории: дети в возрасте 2 или 4 мес, подлежащие одной или более дозам первичной серии вакцинации PCV13 (их возраст на момент ИПИ был от 2,5 до 13 мес), а также дети, подлежащие ревакцинации в возрасте 13 мес, которые получили дозы PCV7 и/или PCV13 в возрасте 2 и 4 мес (их возраст на момент ИПИ был от 13 до 23,9 мес). Из 166 случаев ИПИ, зарегистрированных с июля 2011 г. в группе детей,

подлежащих вакцинации PCV13, с известным серотипом и статусом вакцинации, эффективность PCV13 составила 78% (95% доверительный интервал [ДИ] 18-96) для 2 доз у детей в возрасте 1 года и младше, а также 77% (95% ДИ 38-91) для 1 дозы у детей старше года. Количество случаев было достаточным для оценки серотипспецифической эффективности вакцины, по крайней мере, 1 дозы, введенной в первый или второй год жизни для серотипов 1, 3, 7F и 19A. Значительный уровень защиты показан для серотипов 7F и 19A, при этом эффективность достигала 76 (95% ДИ 21-93) и 70% (95% ДИ 10-90) для 1 и более доз соответственно. В этом же исследовании показана эффективность PCV13 в отношении 1 и 3-го серотипов (62 и 66% соответственно), хотя ДИ близки к нулю [18]. В марте 2012 г. на Международном симпозиуме по изучению пневмококков и пневмококковых инфекций (ISPPD-8) были представлены обновленные данные из Англии и Уэльса по эффективности вакцинации против ИПИ [18] на основании изучения 466 случаев развития данной патологии.

Эффективность вакцины для дополнительных шести серотипов PCV13 и серотипа 6C после двух первичных доз (возраст ≤ 12 мес) составила 79 (95% ДИ 38-93) и 66% (95% ДИ 26-85) после одной дозы (возраст > 12 мес).

Впервые показана значимая (более 80%) эффективность вакцинации против серотипа 1 после двух первичных доз [19]. Кроме того, доступные в режиме онлайн данные по контролю ИПИ, полученные до настоящего времени, свидетельствуют о значительном снижении количества выявляемых случаев ИПИ по шести дополнительным серотипам, включая 19A, после внедрения PCV13 в программу иммунизации (рис. 1).

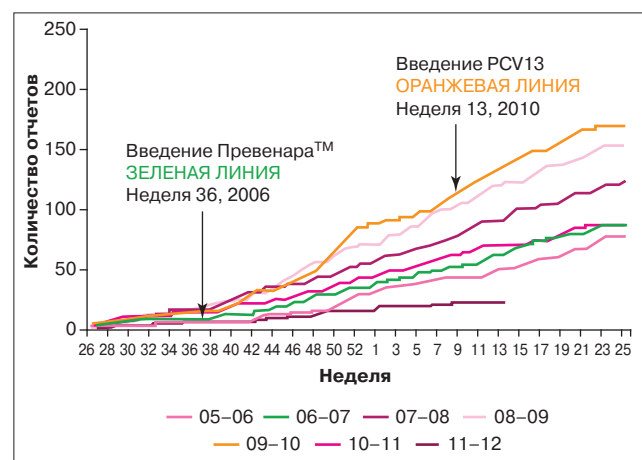


Рис. 1. Кумулятивное ежедневное количество отчетов по случаям ИПИ, связанным с любым из шести серотипов PCV13, но не PCV7, у детей в возрасте младше 2 лет в Англии и Уэльсе за эпидемиологический год (июль-июнь). Данные 2007-2012 гг. *

Сведения о распространенности ИПИ и эффективности PCV13 в США, полученные на основании популяционных исследований (схема 3+1)

В США мониторинг ИПИ осуществляется посредством Надзорной системы по регистрации бактериальных инфекций (ABCs), основанной на данных популяционных исследований и результатов лабораторных тестов [11]. В анализ включаются случаи, зарегистрированные в восьми центрах ABCs, где проводится постоянный мониторинг (отдельные округа в Калифорнии, Джорджии, Мэриленде, Миннесоте, Нью-Йорке, Орегоне, Теннесси и штате Коннектикут). По данным переверки, полученным в 2007 г., под наблюдением находилось 19 060 270 человек. Данные этой контрольной системы были представлены в виде устной презентации на Межотраслевой научной конференции по антибактериальным препаратам и химиотерапии (ИСААС) в сентябре 2011 г. [20], а обновленная версия — на заседании ISPPD в 2012 г. [21]

* Источник: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalData/Pneumococcal/CurrentEpidemiology/Pneumococcal/InPrevenar13NoInPrevenarPCV7/pneumo07CumulativeWeeklyUnder2IN13NOTIN7vacc/ accessed May 9th 2012>

Продолжение на стр. 12.

P.P. Райнерт, Б. Тайши, Pfizer H.C.P. Corporation, Колледжвилль, США

Эффективность иммунизации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной для профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства

Продолжение. Начало на стр. 11.

Для сравнения использована распространенность ИПИ в течение периода первичного обследования 2006-2008 гг. После начала широкого применения PCV13 в первом квартале 2010 г. показатели частоты ИПИ для серотипов PCV13 стали значительно ниже ($p < 0,0025$ по сравнению с показателями распространенности для соответствующих кварталов в течение периода первичного обследования): в четвертом квартале 2011 г. зафиксировано 8,5 случая по сравнению с 24,1 на 100 тыс., соответственно, и в первом квартале 2011 г. – 7,2 случая по сравнению с 27 на 100 тыс. Также указывалось на статистически значимое снижение показателей распространенности ИПИ, связанной с присутствующими в PCV13 серотипами 7F (-86%) и 19A (-87%). На недавно проведенной онлайн-конференции в Центрах контроля и профилактики заболеваний (CDC) С.М. Сох представил данные по общему количеству случаев по шести дополнительным серотипам, содержащимся в PCV13, у детей младше двух лет; в данном отчете показано значительное снижение частоты заболеваний (рис. 2) [22].

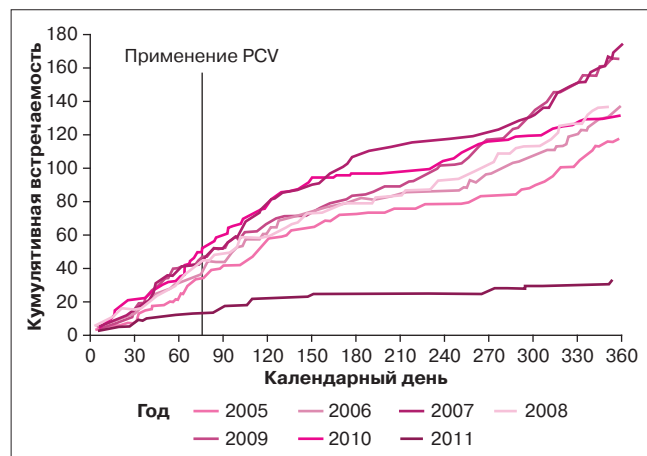


Рис. 2. Кумулятивное количество отчетов по шести дополнительным серотипам, включенным в PCV13 и отсутствующим в PCV7, у детей младше двух лет в США, 2005-2011 гг. (С.М. Сох) [22]

Заболееваемость ИПИ в Германии по данным Национального референс-центра по стрептококковым инфекциям Германии (Аахен)

В Германии национальный контроль за распространением ИПИ осуществляется при помощи метода повторных выборок данных через определенные периоды времени, при этом используются источники клинических и лабораторных результатов. Предварительные данные по лабораторным отчетам находятся в Национальном референс-центре по стрептококковым инфекциям Германии (рис. 3). С конца 2009 г. в Германии для вакцинации детей в рамках Национального календаря прививок применяются две PCV – 10- и 13-валентная; выбор вакцины осуществляется педиатром, стоимость вакцины компенсируется родителями ребенка в полном объеме. На декабрь 2011 г. более 85% детей в Германии прививаются PCV13 [23].

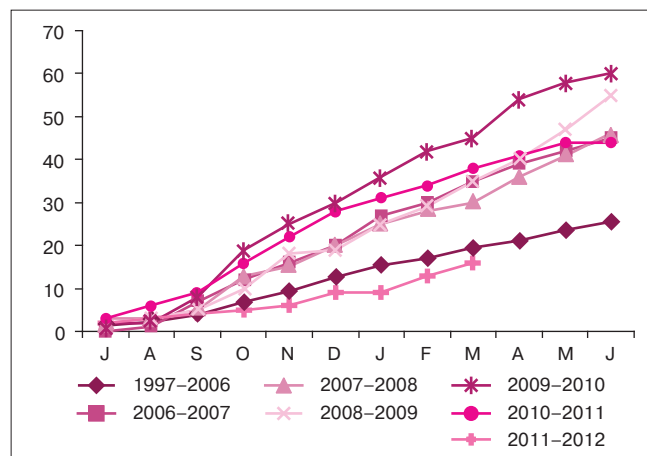


Рис. 3. Кумулятивное количество случаев по шести дополнительным серотипам, включенным в PCV13 и отсутствующим в PCV7, у детей младше двух лет в Германии, сообщения о которых поступали в Национальный референс-центр по стрептококковым инфекциям 1997-2012 гг. (по оси абсцисс – календарные месяцы) [23]

Дополнительные данные по влиянию PCV13 на инвазивные пневмококковые заболевания у детей в Мадриде (Испания)

Системное использование PCV13 для вакцинации детей младше двух лет началось в Мадриде (количество жителей примерно 6 млн человек) в июне 2010 г. по схеме 2+1. Ранее дети вакцинировались PCV7, введенной в календарь прививок в ноябре 2006 г. по схеме 3+1. Целью исследования HERACLES была оценка изменений показателя заболеваемости ИПИ у детей в возрасте 0-15 лет в стационарах до и после введения PCV13 в план вакцинации. Проспективное, подтвержденное лабораторными данными (получение культуры и/или ПЦР) контрольное исследование по изучению ИПИ проводилось с мая 2007 по апрель 2011 г. во всех больницах с педиатрическими отделениями (27 центров). С мая 2010 по апрель 2011 г. выявлено 115 случаев ИПИ по сравнению с 499, зарегистрированными в период до начала применения PCV13: 163 – с мая 2007 по апрель 2008 г.; 167 – с мая 2008 по апрель 2009 г.; 169 – с мая 2009 по апрель 2010 г. У детей в возрасте младше 2 лет отмечено снижение встречаемости ИПИ, вызванной серотипом 1 (37 случаев в 2010-2011 по сравнению с 54 – в 2009-2010 гг.) и серотипом 19A (28 и 48 случаев соответственно) [24, 25].

Новые данные по влиянию PCV13 на заболеваемость внебольничной пневмонией и ОСО

После начала применения PCV7 в Национальной программе иммунизации в Уругвае (2008 г.) обнаружено значительное уменьшение случаев госпитализации по поводу внебольничной пневмонии (САР) [26]. После перехода на PCV13 в 2010 г. тенденция сохранилась. Отмечено уменьшение случаев госпитализации по поводу внебольничной пневмонии, при этом у детей младше 2 лет зафиксировано снижение случаев САР (подтвержденной рентгенологически), вероятно, бактериального генеза на 75,9%. Важно отметить, что значительное снижение (на 69,2%) отмечено также в отношении пневмоний с осложнениями, в том числе и эмпирической плевры. Популяционное исследование после вакцинации PCV7 и PCV13 в нескольких регионах Уругвая показало 44,9% снижение частоты пневмонии у детей младше 2 лет как в стационарах, так и в амбулаториях [27, 28].

В Англии в результате проведения национальной программы иммунизации после начала применения PCV13 достигнуто значительное уменьшение количества случаев эмпирической плевры у детей младше 15 лет [29].

В проспективном исследовании, проведенном с октября 2010 по сентябрь 2011 г. в Рочестере (США), 60 детей, вакцинированных PCV13, находились под контрольным наблюдением для выявления ОСО. Проведено ретроспективное сравнение для 58 детей, проспективно включенных в исследование, в ходе отдельного исследования с аналогичным дизайном, которое продолжалось с октября 2007 по сентябрь 2009 г., где применялась вакцина PCV7 [30]. Отмечалось значительное снижение количества эпизодов пневмококкового ОСО в период применения PCV13 по сравнению с периодом применения PCV7. Среди эпизодов пневмококкового ОСО не было отмечено эпизодов, вызванных серотипами, включенными в PCV13, в течение периода применения данной вакцины

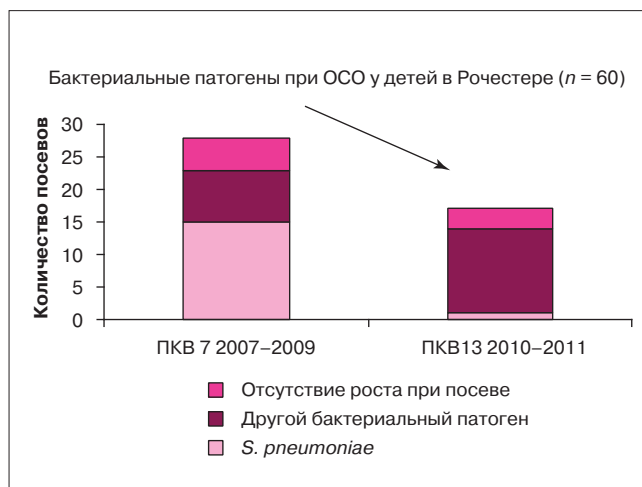


Рис. 4. Снижение количества случаев пневмококкового ОСО в период применения PCV13 (2010-2011) в США по сравнению с периодом массовой вакцинации PCV7 (2007-2009)

по сравнению с семью (из 15) случаями пневмококковых отитов, вызванных серотипами (включенными в вакцину), выявленными в течение применения PCV7 (рис. 4).

Первые результаты по исследованиям влияния PCV13 на назофарингеальное носительство

Увеличивается количество данных, свидетельствующих о снижении назофарингеального носительства (при локализации возбудителя в носоглотке) у лиц, вакцинированных пневмококковой конъюгированной вакциной. Эти данные могут служить независимым маркером при изучении эффективности вакцины для профилактики инвазивных и неинвазивных заболеваний (<http://www.ktl.fi/roko/pneumocarr/publications.html>). Как следствие, в этот обзор включены данные по двум исследованиям носительства.

Исследование по новым случаям носительства бактериальных патогенов с локализацией в носоглотке, проведенное в Израиле (6096A1-3006)

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивалось влияние PCV13 и PCV7 на назофарингеальное носительство, иммуногенность и безопасность у 1866 здоровых детей из 11 центров Израиля: 930 привиты PCV13 и 933 – PCV7 в возрасте 2, 4, 6 (первичная вакцинация) и 12 мес (ревакцинация) одновременно с другими педиатрическими вакцинами в соответствии с Национальным календарем иммунизации Израиля. Мазки из носоглотки получены в возрасте 2, 4, 6 (первичное обследование) и 7, 12, 13, 18 и 24 мес, когда дети были полностью вакцинированы. Проведено изучение показателей частоты вновь выявленных случаев назофарингеального носительства в возрасте с 7 до 24 мес (соотношение показателей PCV13:PCV7) и распространенность носительства после первичной серии вакцинации – доля положительных культур в возрасте 7, 12, 13, 18 и 24 мес (коэффициент вероятности распространенности PCV13:PCV7). Назофарингеальное носительство оказалось статистически значимо ниже в группе привитых PCV13 по сумме шести дополнительных серотипов и по отдельным серотипам – 1, 6A, 6C, 7F, а также 19A [31].

Исследование ACTIV по носительству пневмококков у детей с ОСО во Франции

После регистрации PCV7 во Франции в 2001 г. французскими педиатрами было начато (продолжается в настоящее время) национальное наблюдательное исследование Association Clinique et Therapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV) для оценки эффекта PCV7 на носительство пневмококков у детей с ОСО. После регистрации PCV13 в 2010 г. французские органы управления здравоохранением рекомендовали перейти с PCV7 на PCV13 для проведения плановой иммунизации новорожденных и детей младшего возраста в любое время по схеме 2+1 в возрасте 2, 4 и 12 мес. Переход с PCV7 на PCV13 обусловил уникальную возможность оценить влияние PCV13 на носительство пневмококков. С октября 2010 по май 2011 г. в исследование были включены 943 новорожденных и детей в возрасте 6-24 мес с диагнозом ОСО: 651 из них был привит минимум одной дозой PCV13, 285 – только PCV7, семеро – не были вакцинированы вовсе. Общее носительство пневмококков, носительство дополнительных серотипов, присутствующих в PCV13 (в частности серотипов 19A и 7F), оказалось значительно меньше у детей, вакцинированных 13-валентной вакциной по сравнению с детьми, привитыми только PCV7 [32]. Также отмечено статистически значимое снижение носительства серотипа 6C, который не входит в состав PCV13, что может быть обусловлено перекрестно реагирующими антителами против серотипа 6A, который включен в 13-валентную вакцину.

Заключение

Следует отметить, что всего через два года после введения PCV13 в национальные программы иммунизации разных стран мира (США, Великобритания, Германия, Испания, Уругвай, Израиль) эффективность вакцины для профилактики заболеваний, обусловленных серотипами, входящими в состав PCV13, продемонстрирована в отношении наиболее значимых клинических форм пневмококковых заболеваний: ИПИ (включая сепсис/бактериемию и менингит), САР, острых средних отитов, а также в отношении носительства пневмококков в носоглотке у здоровых детей и детей с ОСО. Более того, серотип-специфическая эффективность показана для наиболее распространенных и опасных серотипов 1, 6A, 7F и 19A, а также в отношении вновь появившихся серотипов, циркулировавших и до начала применения PCV13 (серотипа 6C).

Список литературы находится в редакции.

Материалы опубликованы при поддержке компании Pfizer H.C.P. Corporation

