

## A *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) infekciók megelőzése felnőttekben

A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság Vakcinológiai Szekciójának

állásfoglalása (2014. október)

### Összefoglalás

- A *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) által okozott infekciók változatlanul súlyos problémát jelentenek, a hospitalizációt igénylő felnőttkori otthon szerzett pneumoniák mintegy 40%-át okozzák
- A pneumococcus infekciók gyakorisága és halálozási aránya 50 éves kortól meredeken emelkedik
- Az életkor mellett pneumococcus infekcióra hajlamosítanak a veleszületett és szerzett csökkent immunitású állapotok és számos krónikus megbetegedés, mint előrehaladott máj és vesebetegség, COPD, diabetes mellitus
- A súlyos, bacteraemiával járó pneumococcus infekciók halálozása adekvát antibiotikum kezelés mellett is változatlanul 12% maradt az elmúlt 60 évben
- A pneumococcus infekciók jelentőségének alábecsülése elsősorban a diagnosztikus eszközök alacsony szenzitivitásának és a hemokultura vizsgálatok mellőzésének tudható be
- A régóta alkalmazott 23-valens poliszacharid vakcina (PPV23) mellett a közelmúltban elérhetővé vált a 13-valens konjugált vakcina (PCV13).

A két vakcina alkalmazásának indikációja és módja a nemzetközi és az OEK ajánlás alapján:

A pneumococcus elleni oltás javasolt:

- 50 éves kor felett mindenkinek.
- A krónikus betegeknek, akik alapbetegségük miatt fogékonyabbak a súlyos pneumococcus fertőzésre: tüdő (COPD, asztma)-, szív-, vese-, máj- és cukorbeteg, immunszupprimáltak.
- Dohányosoknak - életkortól, betegségtől függetlenül.
- Belsőfül műtéten átesetteknek és a koponyasérülteknek.
- Léphiányosoknak

A két különböző oltóanyag alkalmazásakor az alábbiak megfontolása javasolt:

- Akik korábban még nem részesültek pneumococcus elleni védelemben, azoknak az oltását a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyaggal kell kezdeni. A védelmet – legalább 2 hónap eltelte után – ki lehet szélesíteni a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcinával.
- Aki korábban, de 65 éves életkora felett részesült immunizációban a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcinával, annak a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyagot is javasolt megkapnia legalább egy évvel a poliszacharid oltás után.
- Aki 65 éves életkora előtt részesült immunizációban a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcinával, annak a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyagot is javasolt megkapnia legalább egy évvel a poliszacharid oltás után. Ezt követően legalább 2 hónap elteltével a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid oltóanyagból egy emlékeztető oltás javasolt, ha legalább 5 év telt el az előző poliszacharid oltás óta.
- Sérült immunitásúak (daganatos betegek, szervátültetettek, stb.) és léphiányosok ismételt oltásairól kezelőorvos és/vagy védőoltási szaktanácsadó dönt.
- A pneumococcus elleni védőoltás bármely más oltóanyaggal (pl. influenza) egyidőben vagy bármilyen időközzel adhatók.

A *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) okozta infekciók változatlanul komoly problémát jelentenek a gyermek és felnőtt populációban egyaránt, nemcsak magas morbiditást okoznak, de magas halálozási aránnyal is járnak, a WHO becslése szerint 1,6 millió halálozásért felelősek évente.<sup>1</sup> Kétségtelenül a pneumococcus a leggyakoribb oka az otthon szerzett bakteriális pneumoniának, mintegy 40%-ban<sup>2</sup>, és jelentős arányban okoz septicaemiát illetve meningitist. A súlyos (invazív) pneumococcus infekciók letalitása 12% körül mozog a hatékony antibiotikum terápia és a folyamatosan fejlődő intenzív terápiás lehetőségek ellenére is.

## *Pneumococcus infekciók és rizikófaktorai*

A pneumococcus okozta legfontosabb kórképeket a klasszikus felosztás szerint invazív és nem-invazív csoportba szokás osztani. Az invazív infekció kritériuma a pneumococcus kitenyésztése vérből vagy egyéb más steril testfolyadékból. Az invazív infekciók közé tartozik a primer bacteriaemia és a meningitis, míg a nem-invazív kórképek közé sorolják az otitist illetve a sinusitist. A leggyakoribb és ezért talán a legfontosabb felnőttkori pneumococcus kórkép a pneumonia, melyet kísérhet kimutatható bacteriaemia, illetve járhat anélkül. Amennyiben a pneumonia bacteriaemiával jár, az invazív pneumococcus betegségek (IPD) közé soroljuk, egy kategóriába emelve a primer bacteriaemiával illetve meningitissel.<sup>3</sup> Az epidemiológiai vizsgálatok tanúsága szerint a felnőttkori IPD-k döntő többségét pneumonia okozza: pl. Garnacho-Montero et al vizsgálata szerint a 117 IPD közül 83,6% pneumonia, 14,5% meningitis és 1,9% primer bacteriaemia következménye volt.<sup>4</sup> Spanyolországban, az IPD egy multicentrikus, prospektív vizsgálata (ODIN vizsgálat) szerint 2012-ben a 436 beválasztott beteg közül 156 (35,8%) betegnél jelentkezett komplikációmentes pneumonia, 147 (33,7%) betegnél komplikációkkal járó pneumonia (mellkasi folyadékgyülem, és/vagy empyema, és/vagy több lebeny érintettség), 43 (9,9%) betegnél meningitis, 31 (7,1%) betegnél primer bacteriaemia, 25 (5,7%) betegnél súlyos sepsis, 15 betegnél (3,4%) peritonitis, 31 betegnél pedig egyéb kórkép (7,1%). Bár az átlagéletkor 62,7 év volt, a bevont betegek több mint 50%-a volt 65 évesnél idősebb.<sup>5</sup>

Az IPD diagnózis mikrobiológiai vizsgálaton alapul, melynek következtében a pneumococcus infekciók gyakorisága jelentősen alulbecsült. Ennek két legfőbb oka a pneumococcus kimutatására szolgáló vértenyésztés alacsony, mintegy 10-15%-os szenzitivitása, továbbá a haemokultura vizsgálatok elhanyagolása, ami vonatkozik Magyarországra is.

A pneumococcus infekciók incidenciája és letalitása életkor és alapbetegség függő. Gil-Prieto et al<sup>6</sup> vizsgálata szerint a pneumococcus pneumonia miatt hospitalizáltak aránya az 50-54 éves korosztályban 0,25/1000 lakos, a 80-84 évesek között ez 4,21/1000 lakos és a letalitás a középkorúak 7,6%-áról 13%-ra emelkedett. Magyarországon csak a bármely okú pneumonia gyakoriságával kapcsolatosan állnak rendelkezésre adatok (amelyeknek valószínűleg mintegy 40%-a pneumococcus következménye): 2011-ben az 50-64 év közötti korcsoportban a hospitalizációs arány 4,8/1000 lakos, a letalitás 8,2% volt, a 65 év felettiekénél ugyanez 24,37/1000 lakos volt 20,8%-os halálozással.<sup>7</sup> A pneumococcus pneumonia halálozása a vizsgálatok többsége szerint átlagosan 12% körül mozog.<sup>8-11</sup> Az epidemiológiai vizsgálatok eredménye egyértelműen azt mutatja, hogy a pneumococcus infekciók incidenciája és letalitása az 50-es éves kortól kezdve folyamatosan emelkedik, ami az életkorral csökkenő immunvédekezésnek tudható be.<sup>6,7</sup>

A pneumococcus infekciók rizikóját és súlyosságát az életkor mellett különböző alapbetegségek határozzák meg. Ezek közül kiemelkednek azok a kórképek, amelyek immunhiányos állapottal járnak,

vagy az infekciók elleni védekezést valamilyen mechanizmussal csökkentik, mint a krónikus vese, máj, légzőszervi és cardiovascularis betegségek. A súlyosan veszélyeztetettek közé tartoznak a HIV fertőzött betegek, a szolid szerv/haemopoetikus összejt transzplantációra váró illetve már transzplantált betegek, a rosszindulatú szolid vagy hematológiai betegség miatt kemoterápiában részesülő betegek; autoimmun betegségben szenvedő betegek, akik kortikoszteroid, immunszuppresszáns vagy biológiai kezelésben részesülnek; cukorbeteg; a liquorcsorgásban szenvedők, cochleáris implantátummal rendelkezők, valamint az anatómiai vagy funkcionális aspléniában szenvedők.<sup>12-13</sup>

Az egyes alapbetegségek különböző rizikót jelentenek a pneumococcus infekció kialakulása szempontjából. Kyaw vizsgálatai szerint a malignus folyamatok és a HIV/AIDS jelenti a legnagyobb kockázatot (1.táblázat)<sup>13</sup>

1. táblázat	Az IPD előfordulási aránya (IR) és esélyhányadosa (OR) 100.000 főre vetítve alapbetegség alapján az Egyesült Államokban. Forrás: Kyaw et al <sup>13</sup>	
	IR	OR
Egészséges	1	1
Szolid tumor	22,9	11,9-44,3
Hematológiai tumor	38,3	15,9-92,2
Krónikus szívbetegség	6,4	3,7-10,9
Krónikus légzőszervi betegség	5,6	3,2-9,9
Diabetes mellitus	3,4	1,8-6,4
HIV/AIDS fertőzés	48,4	24,8-94,6
Túlzott alkoholfogyasztás	11,4	5,9-21,9

Egy másik, az Egyesült Királyságban végzett epidemiológiai vizsgálat (Van Hoek et al) az IPD rizikójának emelkedését az életkor függvényében tanulmányozta: 22 000 beteg klinikai kórtörténetének áttekintése során az derült ki, hogy az IPD kialakulásának fő kockázati tényezői a 16-64 éves korcsoportban a következők: HIV fertőzés, krónikus májbetegség, krónikus légzőszervi megbetegedés, immunszuppresszió. A vizsgálat adatai arra is felhívják a figyelmet, hogy az alapbetegségek rizikót fokozó hatása a fiatal és középkorúakban jelentősen nagyobb, mint az idősekben, akiknél önmagában az életkorral járó immundeficiencia a meghatározó rizikó tényező.<sup>12</sup>

2. táblázat	IPD esélyhányadosa (OR) életkor és alapbetegségek alapján, Van Hoek et al <sup>12</sup>
-------------	---

	2-15 év	16-64 év	≥ 65 év
	OR	OR	OR
Egészséges	1	1	1
Funkcionális vagy anatómiai asplenia	4,7	2,3	0,7
Krónikus légzőszervi megbetegedés	12,7	16,8	5,1
Krónikus szívbetegség	4,1	6,9	3
Krónikus vesebetegség	11,7	6,5	0,9
Krónikus májbetegség	29,6	33,3	7,2
Diabetes	3,8	4,6	2,3
Immunszuppresszió	41	17,1	11,7
HIV fertőzés	100	61,2	5,3

A pneumococcus infekciók klinikai és társadalmi jelentősége a jövőben is folyamatosan nő az idős populáció és a csökkent immunitású betegek arányának emelkedésének betudhatóan. E teher súlyát és a prevenció jelentőségét az is növeli, hogy a súlyos pneumococcus infekciók okozta magas és nem csökkenő halálozás adekvát antibiotikum kezelés mellett is fennáll.

*Pneumococcus infekciók megelőzése poliszacharid (PPV23) illetve konjugált poliszacharid vakcinákkal (PCV13)*

Poliszacharid vakcina (PPV23)

Az első hatékony pneumococcus vakcina a 23 szerotípus poliszacharid antigénjét tartalmazó PPV23 1983-ban került forgalomba. Az elmúlt 30 év alatt immunogenitásával és klinikai

hatékonyságával kapcsolatban igen nagy és sok tekintetben ellentmondó ismeretanyag gyűlt össze.

Immunogenitásával kapcsolatban leszögezhető, hogy mint csak poliszacharid antigént tartalmazó vakcina nem jár immunmemória kialakulásával, nem immunogén 2 év alatti gyermekekben, és nem befolyásolja a pneumococcusok nasopharyngeális hordozását. A néhány éven belüli revakcináció alkalmával az elsőhöz képest jelentősen alacsonyabb ellenanyag válasz észlelhető, aminek klinikai jelentősége nem teljesen tisztázott. Előnye, hogy a klinikumban leggyakoribb 23 szerotípus ellen tartalmaz ellenanyagot indukáló antigént.<sup>14</sup>

Klinikai hatékonyságával kapcsolatban számos epidemiológiai vizsgálat történt, ezek értékelésére meta-analízisek születtek, azonban még ezek is részben ellentmondó következtetésekre jutottak.

Követéses vizsgálatokat figyelembe véve egy meta-analízis immunkompetens egészséges felnőtteknél 50-80%-ban hatékonynak mutatta a PPV23 vakcinát invazív betegségek megelőzésében<sup>15</sup>. A kockázati csoportot alkotó populációkra vonatkozóan egy másik, 18 randomizált és kontrollált klinikai vizsgálat, illetve 7 nem-kontrollált megfigyelési eset-kontrollált és kohorsz vizsgálat értékelésén alapuló meta-analízis azt mutatta, hogy a PPV23 becsült hatékonysága egészséges felnőttekben az IPD megelőzésében 74% volt (95% CI 56-85%). Ugyanakkor fokozott rizikójú betegeknél nem volt bizonyított a vakcina védőhatása IPD illetve bármely-okú tüdőgyulladás ellen, és nem befolyásolta a mortalitást.<sup>15</sup> Huss és kollégái meta-analízise arra a következtetésre jutott, hogy az igényes metodikai módszerekkel végzett randomizált, dupla-vak vizsgálatok eredménye alapján nem állapítható meg, hogy a PPV23 védőoltás hatékony lenne a pneumococcus okozta pneumonia, illetve bármely-okú pneumonia számának csökkentésében és nem befolyásolta a halálozást.<sup>16</sup>

A WHO 2012-es állásfoglalása a poliszacharid vakcina klinikai hatékonyságáról a következő: „A metaanalízisek alapján a PPV23 vizsgálatok eredményei konzisztens hatékonyságot mutatnak az IPD és pneumonia megelőzésében az általában egészséges fiatal felnőttek között, illetve kisebb mértékben ugyan, de az IPD megelőzésében az időseknél. Ezek a vizsgálatok nem igazolták a PPV23 hatékonyságát az IPD és pneumonia megelőzésében a magas rizikójú populációban, azaz gyermekeknél és felnőtteknél, akik olyan alapterbetegséggel rendelkeznek, amely növeli a pneumococcus betegség rizikóját, illetve az immunszuppresszióban részesülő bármely életkorú egyéneknél”<sup>17</sup>

A 2012-ben megjelent WHO állásfoglalás óta két olyan epidemiológiai vizsgálatot publikáltak, melyek segítenek tisztázni a PPV23 hatékonyságával kapcsolatos ellentmondások egy részét.

Andrews és mtsai az 1998-99 és 2009-10 közötti időszakban vizsgálták az invazív pneumococcus megbetegedések incidenciáját Angliában és Walesben, ahol egy 2003-ban kezdett oltási kampány kapcsán a 65 éven felüli populációban a PPV23 átoltottság 2007-re elérte a 75%-t. Az adatokat életkor, alapbetegség megléte illetve a vakcinációtól eltelt idő szerint elemezték 2003-tól 2010-ig (3.táblázat).<sup>18</sup>

A vakcináció hatékonyságát átlagosan 24%-osnak találták, jelentősen csökkenő tendenciát mutatva a védőoltás beadásától eltelt időtől függően: 2 éven belül oltottaknál 48%, 2 -5 év között oltottaknál 21%, 5 évnél régebben oltottaknál mindössze 15%. Szignifikáns hatékonyságot csak a legfiatalabb korcsoportban, a 65-74 évesek között találtak (56%), a hatékonyság nem volt szignifikáns az idősebbeknél és az alapbetegséggel rendelkező egyének esetében. A szerzők konklúziója szerint a vakcina megfelelő hatékonyságot mutat a 65-74 éves, alapbetegség nélküli korosztályban az oltás beadását követő 5 évig. A vakcina alkalmazása a mortalitást nem befolyásolta.<sup>18</sup>

3. táblázat		A PPV23 vakcina hatékonysága (95% CI) életkor, alapbetegség jelenléte, és az oltás beadásától eltelt idő szerint. Forrás: Andrews és mtsai. <sup>18</sup>			
		65-74 éves	75-84 éves	≥85 éves	
≤ 2 év az oltást követően	Egészséges	65 (23-84)	42 (-19-72)	-35 (-198-38)	
	Magas kockázatú immunkompetens	69 (22-88)	70 (36-86)	42 (-57-78)	
	Immunkompromittált	26 (-55-65)	54 (0-79)	34 (-103-79)	
2-5 év az oltást követően	Egészséges	62 (21-82)	41 (-9-68)	36 (-29-68)	
	Magas kockázatú immunkompetens	-13 (-151-49)	-3 (-91-45)	8 (-81-54)	

	Immunkompromittált	-92 (-252- -5)	48 (8-71)	42 (-20-72)
≥ 5 év az oltást követően	Egészséges	28 (-72-70)	-9 (-102-42)	16 (-52-54)
	Magas kockázatú immunkompetens	7 (-89-54)	14 (-45-49)	7 (-66-48)
	Immunkompromittált	17 (-58-56)	17 (-23-57)	32 (-28-64)
Bármikor az oltást követően	Egészséges	56 (24-75)	27 (-16-54)	14 (-40-47)
	Magas kockázatú immunkompetens	21 (-46-57)	23 (-23-52)	11 (-51-48)
	Immunkompromittált	-17 (-96-31)	38 (0-62)	35 (-15-64)

Egy közelmúltban publikált kohorsz vizsgálatban 27204 60 évnél idősebb személy egészségi állapotát követték 3 éven át.<sup>19</sup> A PPV23 vakcinával oltott illetve nem oltott populáció között nem találtak különbséget a bacteriaemiával járó illetve nem járó pneumococcus pneumonia illetve bármely okú pneumonia vonatkozásában sem életkor, sem alapbetegség szerint vizsgálva. Ugyanakkor a PPV23 szignifikánsan hatékonynak bizonyult mindegyik kór állapot szempontjából, ha az 5 éven belül oltásban részesülteket hasonlították a nem oltottakhoz. Ebben a vizsgálatban további analízis nem történt életkor és alapbetegség meglétének vonatkozásában.<sup>19</sup>

A fenti vizsgálatok eredményét interpretálva arra a következtetésre lehet jutni, hogy a 65 évesnél idősebb korcsoportban indikált PPV23 kielégítő, de csak néhány évig tartó hatékonyságot mutat az IPD és pneumonia megelőzésében az egészséges, 75 éves életkor alatti, 5 éven belül oltott populációban. A csökkent immunitású illetve a pneumococcus infekció rizikóját növelő alapbetegségben szenvedők esetében a PPV23 hatékonysága kérdéses.

#### *Konjugált poliszacharid vakcinák*

A poliszacharid vakcinák viszonylag gyenge immunogenitását a poliszacharid antigénnek egy hordozó proteinhez történő kötésével oldották meg ezáltal nagyobb immunogenitást elérve. A



poliszacharid-protein kovalens kötés lehetővé tette kisebb antigén mennyiség bejuttatásával jobb immunogenitás indukálását. Ez a technológia igen fontos előrelépést hozott az úgynevezett tokos baktériumok (*S.pneumoniae*, *H.influenzae* és *N.meningitidis*) elleni vakcinációban.<sup>14</sup>

A konjugált vakcina immnogenitásával kapcsolatban fontos megemlíteni, hogy T-sejt dependens ellenanyag termelést indukál, ami az így kialakuló immunmemória miatt boosterelhető és a revakcinációkor észlelt ellenanyag emelkedés legalább ugyanolyan nagy, mint az első vakcináció után. Alkalmazható 2 éven aluli gyermekeknél is. Megszünteti a vakcinában lévő szerotípusok nasopharyngeális hordozását, ami csökkenti a kórokozó terjedésének lehetőségét (nyájvédelem)<sup>14</sup> A konjugált vakcina hátránya, hogy a jelenleg forgalomban lévő készítmények 10 illetve 13 szerotípus antigénjét tartalmazzák. A PCV7 majd PCV13 általános pediátriai alkalmazása a gyermekkori pneumococcus infekciók drámai csökkenéséhez vezetett a felnőttek, elsősorban az idősek megbetegedéseinek következményes csökkenésével.<sup>20</sup>

A konjugált vakcina felnőttkori alkalmazását csak néhány évvel ezelőtt vezették be, emiatt klinikai hatékonyságáról kevesebb tapasztalat áll rendelkezésre. A PCV13 vakcina immunogenitását és biztonságosságát értékelő vizsgálatok azt állapították meg, hogy a konjugált vakcina a PPV23 oltóanyaghoz képest a közös szerotípusok esetében legalább ugyanolyan mértékű, illetve a közös szerotípusok többségében szignifikánsan magasabb, boosterelhető ellenanyagszint választ vált ki. A vizsgálatokba egészséges felnőttek és egészséges immunrendszerű, de pneumococcus fertőzésre prediszponáló stabil állapotú alapbetegséggel (krónikus cardiovascularis megbetegedés, a krónikus tüdőbetegségek, köztük az asthma, a vesebetegségek és a diabetes mellitus, a krónikus májbetegség, beleértve az alkoholos májbetegséget is) rendelkező felnőttek kerültek bevonásra, illetve olyan kockázati tényezők álltak fenn, mint a dohányzás és az alkoholizmus.<sup>21,22</sup>

A konjugált vakcina által indukált ellenanyagszint az 50-60 éves felnőtteknél magasabb, mint az idősebb korosztályban, a kiváltott immunválasz mértéke az életkor előrehaladásával fokozatosan csökken.<sup>23</sup>

Az egészségesekével azonos immunválasz várható az eddigi vizsgálatok alapján a következő betegségekben: HIV/AIDS, csontvelő transzplantáció után, anti-TNF (etanercept) kezelésben részesülők, dializáltak, COPD-ben, cardiovascularis megbetegedésben, diabetesben szenvedők, aspleniások<sup>22, 24, 25, 26</sup>

Az egészséges populációhoz képest csökkent immunválasz várható a chronicus lymphoid leukaemiában szenvedő betegeknél, illetve a methotrexát kezelésben részesülőknél<sup>24,25</sup>

A PCV13 felnőttkori hatékonyságával foglalkozó CAPIA vizsgálat előzetes eredményei nemrég kerültek publikálásra. A CAPIA vizsgálat (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) az egyik legnagyobb prospektív vakcina hatékonysági vizsgálat, amelyet felnőttek körében végeztek. Összesen 84.496, 65 éves és idősebb felnőttet válogattak be a vizsgálatba, akik vagy PCV13 vagy placebo immunizációban részesültek.<sup>27</sup>

A vizsgálatban az elsődleges végpont esetében azt találták, hogy a PCV13 védőoltás hatékonysága 45,5%-os a vakcina szerotípusok okozta közösségben szerzett pneumonia első epizódjának megelőzésében a placebohoz képest.

A másodlagos végpont tekintetében az igazolódott, hogy a PCV13 vakcinációban részesült ágon 45%-kal kevesebb vakcina-szerotípus okozta nem-invazív közösségben szerzett tüdőgyulladás, és 75%-kal kevesebb vakcina-szerotípus okozta invazív pneumococcus betegség fordult elő, mint a placebo-csoportban a vizsgálat közel négy éves követési ideje alatt.<sup>27</sup>

Csökkentimmunitású betegek körében egy HIV pozitív felnőttekben végzett vizsgálat történt a PCV7 vakcinával Malawiban. A randomizált, placebo kontrollált vizsgálat két ágában összesen 496 HIV fertőzött beteget vontak be. A vizsgálati csoportban a betegek 2 dózis vakcinát kaptak, a 4 éves követési periódus során az IPD 74%-kal, a bármely okú pneumonia 25%-kal csökkent.<sup>28</sup>

#### *A pneumococcus vakcinák alkalmazásának indikációi, ajánlásai*

A pneumococcus vakcinák alkalmazásának indikációja illetve a PCV indikációjának kiterjesztése és beillesztése a PPV23 alkalmazási területébe folyamatosan történik. A két típusú vakcina között különbség, hogy az életkor szerinti ajánlás szerint a PPV23 65 év felett, a PCV13 50 év felett adható. Rizikófaktor fennállása esetén mindkét vakcina alkalmazható 18 évnél idősebb betegeknél.

A jelenleg érvényesnek tekintett és a hazai korábbi állásfoglalásoknak megfelelően a 23 szerotípust tartalmazó PPV23 oltóanyag adása indokolt:

- minden 65 éven felüli személynek, függetlenül attól, hogy szenved-e bármilyen megbetegedésben;
- immunológiai szempontból egészséges, de bizonyos alapbetegségben megbetegedett 19-64 éves felnőttek (idült szívbetegség – magas vérnyomás kivétel, idült tüdőbetegség – beleértve asthma és dohányzás, cukorbetegség, liquor csorgás, cochlearis implantáció, alkoholizmus, idült májbetegség – beleértve cirrhosis hepatis);
- funkcionális vagy anatómiai asplenia esetén;
- immunológiai károsodottnak (HIV-fertőzés, idült vesebetegség, nephrosis szindróma, leukémia, lymphoma, Hodgkin-betegség, előrehaladott malignoma, immunszuppresszív kezelés, szerv-átültetés, myeloma multiplex).

Revakcináció 5 év múlva csak funkcionális vagy anatómiai aspleniában, ill. a csökkent védekezőképességűekben javasolt. Aki 65 évesen vagy idősebb korban kapja az első PPV23-at, további emlékeztető nem szükséges. Abban az esetben, ha 65 év előtt részesült PPV23 adásában, akkor 65 éven túl még egy oltás indikált, de minimálisan 5 évvel a korábbi oltás után.

Az amerikai ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 2012 októberében a következő ajánlásokat tette a PCV13 felnőttkori alkalmazására vonatkozóan:<sup>29</sup>

- 19 évnél idősebb, de még pneumococcus oltásban nem részesült csökkent védekezőképességű beteg, funkcionális vagy anatómiai asplenia esetén, liquor csorgás fennállásakor és cochlearis implantátum behelyezés után kapjon először PCV13 oltást, majd minimálisan 8 hét múlva PPV23-at;
- 19 évnél idősebb és már pneumococcus oltásban részesült csökkent védekezőképességű beteg, funkcionális vagy anatómiai asplenia esetén, liquor csorgás fennállásakor és cochlearis implantátum behelyezés után kapjon egy dózis PCV13-at, minimálisan 1 vagy több évvel a legutolsó PPV23 alkalmazása után. Amennyiben szükség van még további PPV23 adására, az oltást csak a PCV13 beadása után minimálisan 8 héttel szabad végrehajtani, de legalább 5 évnek kell eltelnie a legutolsó PPV23 beadása óta.<sup>29</sup>

Az európai országok szakmai testületei, hatóságai is folyamatosan felújítják a felnőttkori pneumococcus vakcinációra vonatkozó ajánlásukat a konjugált védőoltással végzett újabb vizsgálati eredményeknek megfelelően.

Vannak országok, ahol életkor szerinti ajánlás létezik, így pl. Ausztriában vagy Görögországban, ahol az 50 év feletti felnőttek számára javasolják alapbetegség fennállásától függetlenül a konjugált pneumococcus vakcina alkalmazását, amely szükség szerint kiegészíthető a poliszacharid védőoltással<sup>30,31</sup>

Portugáliában életkor alapján a 65 év felettiek számára ajánlott a PCV13, illetve azoknak az 50 évnél idősebb felnőtteknek, akik a pneumococcus infekció szempontjából kockázati tényezőt jelentő krónikus alapbetegséggel rendelkeznek (krónikus légzőszervi, szív-érrendszeri, májbetegség, diabetes). Emellett a 18 év feletti immunkomprimált állapotú betegek számára ajánlott még a konjugált oltóanyag. Minden esetben a konjugált védőoltás beadását követően legalább nyolc hét elteltével javasolt a PPV23 oltóanyaggal történő immunizáció is.<sup>32</sup>

A spanyol szakmai ajánlás szerint minden 18 év feletti csökkent védekező képességű beteg, akár immunkomprimált állapot, akár immunszuppresszív kezelés miatt, PCV13 majd legalább nyolc hét elteltével PPV23 oltásban részesítendő. Szintén ajánlott a PCV13 – PPV23 oltási rend alkalmazása azoknál az immunkompetens 18 év feletti felnőtteknél, akik a pneumococcus fertőzés szempontjából rizikóállapotnak tekintett krónikus alapbetegségben szenvednek (pl. krónikus légzőszervi betegség, diabetes, krónikus májbetegség, stb.) vagy valamilyen rizikófaktorral rendelkeznek (dohányzás, túlzott alkoholfogyasztás).<sup>33</sup>

Az Országos Epidemiológiai Központ 2014-es Védőoltás Módszertani levele is részletezi a felnőttkori pneumococcus elleni vakcináció javaslatát<sup>34</sup>. A Módszertani Levél és az ACIP 2014 szeptemberében megjelent ajánlása alapján a felnőttek pneumococcus vakcinációjára a következő ajánlást tesszük<sup>34,35</sup>:

A pneumococcus elleni oltás javasolt:

- 50 éves kor felett mindenkinek.
- A krónikus betegeknek, akik alapbetegségük miatt fogékonyabbak a súlyos pneumococcus fertőzésre: tüdő (COPD, asztma)-, szív-, vese-, máj- és cukorbeteg, immunszupprimáltak.
- Dohányosoknak - életkortól, betegségtől függetlenül.

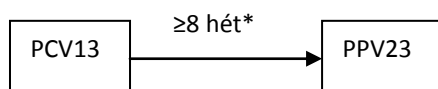
- Belsőfül műtéten átesetteknek és a koponyasérülteknek.
- Léphiányosoknak

A két különböző oltóanyag alkalmazásakor az alábbiak megfontolása javasolt (1. ábra):

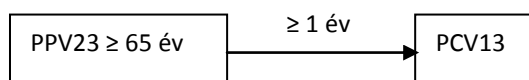
- Akik korábban még nem részesültek pneumococcus elleni védelemben, azoknak az oltását a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyaggal kell kezdeni. A védelmet – legalább 2 hónap eltelte után – ki lehet szélesíteni a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcinával.
- Aki korábban, de 65 éves életkora felett részesült immunizációban a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcinával, annak a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyagot is javasolt megkapnia legalább egy évvel a poliszacharid oltás után.
- Aki 65 éves életkora előtt részesült immunizációban a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcinával, annak a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyagot is javasolt megkapnia legalább egy évvel a poliszacharid oltás után. Ezt követően legalább 2 hónap elteltével a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid oltóanyagból egy emlékeztető oltás javasolt, ha legalább 5 év telt el az előző poliszacharid oltás óta.
- Sérült immunitásúak (daganatos betegek, szervátültetettek, stb.) és léphiányosok ismételt oltásairól kezelőorvos és/vagy védőoltási szaktanácsadó dönt.
- A pneumococcus elleni védőoltás bármely más oltóanyaggal (pl. influenza) egyidőben vagy bármilyen időközzel adhatók.

A pneumococcus elleni vakcináció javasolt oltási rendje:

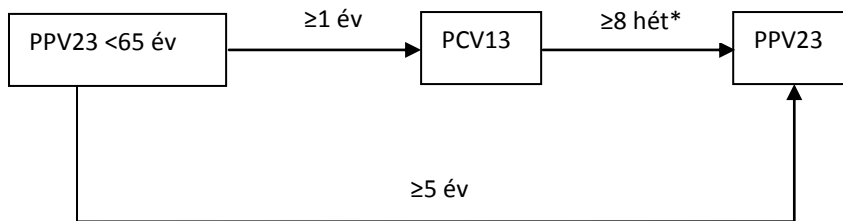
1. Korábban pneumococcus vakcinációban nem részesült egyének esetén:



2. Korábban, 65 éves életkoruk felett 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcinával immunizált egyének esetén:



3. Korábban, 65 éves életkoruk alatt 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcinával immunizált egyének esetén:



1. ábra: Pneumococcus elleni immunizálás oltási rendje felnőtteknél, akik korábban nem részesültek pneumococcus vakcinációban, illetve akik korábban PPV23 védőoltásban részesültek (ACIP ajánlás alapján<sup>35</sup>)

\*A PCV13 és a PPV23 közötti optimális időintervallum 6-12 hónap, de legalább nyolc hét.

Figyelembe véve a rendelkezésre álló evidenciákat és a nemzetközi valamint hazai irányelveket, a felnőttkori pneumococcus vakcináció ajánlását a 4. táblázat, míg az immunizáció gyakorlatát néhány fontosabb klinikai szindrómában az 5. táblázat foglalja össze.<sup>32</sup>

4. táblázat: Pneumococcus oltási ajánlás felnőttek számára (Froes F et al alapján<sup>32</sup>)

Életkor	Rizikóállapot	Védőoltás típusa		
		PCV13	PPV23	PPV23 revakcináció (≥5 év)
≥50 év	<i>Életkorukból adódóan</i>	Javasolt	Javasolt	Javasolt (≥65 év felettieknek)
≥18 év	<i>Immunkomprimált betegek</i> Veszélyeztetett vagy szerzett immunhiány  HIV/AIDS  Szolid szerv transzplantáció  Daganatos betegségek (pl. hematológiai rosszindulatú daganatok, lymphomák, myeloma multiplex)  Krónikus veseelégtelenség  Nephrosis szindróma  Iatrogén immunszuppresszió (pl. hosszú távú szisztémás kortikoszteroid, kemoterápia és sugárkezelés)	Javasolt	Javasolt	Javasolt
	<i>Anatómiai vagy funkcionális asplenia</i> (pl. sarlósejtes anaemia és egyéb hemoglobinopatiák, veszélyeztetett vagy szerzett asplenia)	Javasolt	Javasolt	Javasolt
	Liquorsorgás	Javasolt	Javasolt	Javasolt
	Cochleáris implantátum	Javasolt	Javasolt	Javasolt
≥18 év	<i>Immunkompetens betegek krónikus társbetegséggel</i>  Krónikus légzőszervi betegségek (COPD, asthma)  Krónikus szív –és érrendszeri betegségek (kivéve a magas vérnyomást önmagában)  Krónikus májbetegségek (pl. cirrózis)  Diabetes mellitus  Dohányzás	Javasolt	Javasolt	Javasolt

5. táblázat: Immunizáció gyakorlata fontosabb klinikai szindrómákban (Froes F et al alapján<sup>32</sup>)

Alapbetegség	Oltási javaslat
HIV/AIDS	Minél korábban, előnyös, ha a TCD4+ $\geq 200/\text{mm}^3$ Oltandó akkor is, ha a TCD4+ $< 200/\text{mm}^3$ , majd újraoltás miután a TCD4+ $\geq 200/\text{mm}^3$
Műtéti splenectomia	Tervezett műtét: legalább 2 héttel a műtét előtt Sürgős műtét: 2 héttel a műtétet követően
Autoimmun betegség	Az immunszuppresszív kezelés megkezdése előtt
Várakozás szolid szerv transzplantációra	Legalább 2-4 héttel a transzplantáció előtt
Szolid szerv transzplantáció	6 hónappal a transzplantációt követően
Hematopoetikus őssejt transzplantáció	3-6 hónappal a transzplantációt követően
Daganatos betegségek kemoterápiával és/vagy sugárkezeléssel	10-14 nappal a kezelést megelőzően vagy 3 hónappal a kemoterápia vagy sugárkezelés befejezését követően. Ha a vakcinát a kemoterápiás kezelés alatt adják be, fontolja meg az újraoltást a kezelés befejezését követően 3 hónappal

### Összefoglalva:

- A pneumococcus elleni vakcináció (PCV13, majd PPV23) javasolt minden 50 év feletti felnőttnek, és minden olyan 18 év feletti krónikus betegnek, aki az alapbetegsége miatt fogékony a pneumococcus okozta infekciókra.
- A vakcináció során figyelembe kell venni az ajánlásokban megfogalmazott időrendet.



## Irodalom

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 12 ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2011:233-48.
2. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 15;50(2):202-9.
3. WHO. Acute Respiratory Infections (Update September 2009). [www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/print.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/print.html). Utoljára megtekintve: 2011. január 7.
4. Garnacho-Montero J, García-Cabrera E, Jimenez-Alvarez R et al : *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012, 73, 39-44.
5. Bouza E, Grau I, Torres A. Clinical presentations and serotypes causing community acquired, healthcare-associated or nosocomial invasive pneumococcal disease in adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). In: 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013. Berlin, Germany; 2013.
6. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine* 2011;29:412-6.
7. Ludwig E, Jorgensen L, Gray S, Munson S, Chou K, Gutterman EM: Pneumococcus illetve bármely kórokú pneumonia, meningitis és septicaemia miatti hospitalizáció és halálozás Magyarországon - egy retrospektív értékelés eredménye (2006-2011) *Orvosi Hetilap*, 2014, 155(36), 1426–1436.
8. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with special refer to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964, 60, 759-776.
9. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al: Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*. 1996 Jan 10;275(2):134-41
10. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M et al: Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health*. 2000 90(2): 223–229
11. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A: A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest*. 2008;133:610-617.
12. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012;65:17-24.

13. Kyaw MH, Rose CE, Jr., Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377-86.
14. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev*. 2009;9:213-220
15. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422.
16. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
17. WHO, Weekly epidemiological record, No. 14, 2012, 87, 129–144.
18. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:6802-8.
19. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T et al: Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged  $\geq 60$  years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Inf Dis* 2014 58, 909-17.
20. Kaplan SL, Barson WJ et al. Early Trends for Invasive Pneumococcal Infections in Children After the Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32: 203–207.
21. Paradiso PR. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults: A New Paradigm *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(2):259–64.
22. Prevenar 13 alkalmazási előírás, A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2014. június 23.
23. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 31 (2013) 3577– 3584.
24. Hua C, Barnette T, Combe B et al. Effect of Methotrexate, Anti-Tumor Necrosis Factor, and Rituximab on the Immune Response to Influenza and Pneumococcal Vaccines in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research* Vol. 66, No. 7, July 2014, pp 1016–1026.
25. Cordonnier C, Averbuch D, Maury S et al. Pneumococcal immunization in immunocompromised hosts: where do we stand? *Expert Rev. Vaccines* 13(1), 59–74 (2014)
26. Dransfield MT, Harnden S, Burton LR et al. Long-term Comparative Immunogenicity of Protein Conjugate and Free Polysaccharide Pneumococcal Vaccines in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(5):e35–44
27. <http://www.medscape.com/viewarticle/823109>. Utoljára megtekintve: 2014. 08.17.

28. French N, Gordon SB, Mwalukomo T et al. A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med.* 2010;362:812-822
29. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-9.
30. [http://www.bmg.gov.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Impfen/Oesterreichischer\\_Impfplan\\_2014](http://www.bmg.gov.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Impfen/Oesterreichischer_Impfplan_2014). Utoljára megtekintve: 2014. 08.17.
31. <http://static.diavgeia.gov.gr/doc/45ΨΨΘ-2ΘM>. Utoljára megtekintve: 2014. 08.17.
32. Froes F, Diniz A, Robalo Cordeiro C. et al. Consensus document for the prevention of respiratory infections in adults. *Rev Port Pneumol.* 2014;20(2):111-4.
33. Picazo JJ, González-Romo F, Rojas AG et al. Consensus on pneumococcal vaccination in adults with underlying pathologies. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(3):232-252.
34. Az Országos Epidemiológiai Központ Módszertani levele a 2014. évi védőoltásokról. *Epinfo*, 21. évfolyam 3. különszám 2014. augusztus 08.
35. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged  $\geq 65$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *CDC MMWR*. Vol. 63 / No. 37 September 19, 2014. 822-825.

Az állásfoglalást készítette: dr.Ludwig Endre, dr.Mészner Zsófia