

A *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) infekciók megelőzése felnőttekben

A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság
Vakcinológiai Szekciójának állásfoglalása (2014. október)

Ludwig Endre dr.¹ ▪ Mészner Zsófia dr.²

¹Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar, Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

²Országos Gyermekegészségügyi Intézet, Budapest

A *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) által okozott infekciók változatlanul súlyos problémát jelentenek, a hospitalizációt igénylő felnőttkori, otthon szerzett pneumóniák mintegy 40%-át okozzák. A pneumococcusinfekciók gyakorisága és halálozási aránya 50 éves kortól meredeken emelkedik. Az életkor mellett pneumococcusinfekcióra hajlamosítanak a veleszületett és szerzett csökkent immunitású állapotok és számos krónikus megbetegedés, mint az előrehaladott máj- és vesebetegség, COPD, diabetes mellitus. A súlyos, bacteriaemiával járó pneumococcusinfekciók halálozása adekvát antibiotikumkezelés mellett is változatlanul 12% maradt az elmúlt 60 évben. A pneumococcusinfekciók jelentőségének alábecsülése elsősorban a diagnosztikus eszközök alacsony szenzitivitásának és a hemokultúrávizsgálatok mellőzésének tudható be. A régóta alkalmazott 23-valens poliszacharidvakcina (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, életkortól függetlenül, akik alapbetegségük miatt fogékonyabbak a súlyos pneumococcusfertőzésre: tüdő- (COPD, asthma), szív-, vese-, máj- és cukorbeteg, immunszupprimáltak. Dohányosoknak – életkortól, betegségtől függetlenül. Belsőfül-műtéten átesetteknek és 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 poliszacharidvakcinával. Aki korábban, de 65 éves életkora felett részesült immunizációban a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharidvakcinával, annak a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyagot is javasolt megkapnia legalább egy évvel a poliszacharidoltás után. Aki 65 éves életkora előtt részesült immunizációban a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharidvakcinával, annak a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyagot is javasolt megkapnia legalább egy évvel a poliszacharidoltás 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 poliszacharidoltás óta. Sérült immunitásúak (daganatos betegek, szervátültetettek stb.) és léphiányosok ismételt oltásairól a kezelőorvos és/vagy védőoltási szaktanácsadó dönt. A pneumococcus elleni védőoltás bármely más oltóanyaggal (például influenza) egy időben vagy bármilyen időközlel adható. Orv. Hetil., 2014, 155(50), 1996–2004.

Prevention of *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcal) infections in adults

Recommendation of the Vaccinology Section of Hungarian Society of Infections Disease and Clinical Microbiology (October 2014)

Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) are still meaning a serious health problem, about 40% of community acquired pneumonia (CAP) is due to pneumococcal bacteria in adults requiring hospitalization. The incidence and mortality rate of pneumococcal infections is increasing in the population above 50 years of age. Certain congenital and acquired immunocompromised conditions make the individual susceptible for pneumococcal infec-

tion and other chronic comorbidities should be considered as a risk factor as well, such as liver and renal diseases, COPD, diabetes mellitus. Lethality of severe pneumococcal infections with bacteraemia still remains about 12% despite adequate antimicrobial therapy in the past 60 years. Underestimation of pneumococcal infections is mainly due to the low sensitivity of diagnostic tools and underuse of bacteriological laboratory confirmation methods. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) became available recently beyond the 23-valent polysaccharide vaccine (PPV-23) which has been using for a long time.

The indication and proper administration of the two vaccines are based on international recommendations and vaccination guideline published by National Centre for Epidemiology (NCE):

Pneumococcal vaccination is recommended for: Every person above 50 years of age. Patients of all ages with chronic diseases who are susceptible for severe pneumococcal infections: respiratory (COPD), heart, renal, liver disease, diabetes, or patients under immunosuppressive treatment. Smokers regardless of age and comorbidities. Cochlear implants, cranial-injured patients. Patients with asplenia.

Recommendation for administration of the two different vaccines:

Adults who have not been immunized previously against pneumococcal disease must be vaccinated with a dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine first. This protection could be extended with administration of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at least two month later. Adults who have been immunized previously, but above 65 years of age, with a 23-valent polysaccharide vaccine are recommended to get one dose of conjugate vaccine at least one year later. Adults who have been immunized previously, but under 65 years of age, with a 23-valent polysaccharide vaccine are recommended to get one dose of conjugate vaccine at least one year later. After a minimal interval of two months one dose of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is recommended if at least 5 years have elapsed since their previous PPSV23 dose. Vaccination of immunocompromised patients (malignancy, transplantation, etc.) and patients with asplenia should be defined by vaccinology specialists. Pneumococcal vaccines may be administered concomitantly or any interval with other vaccines.

Ludwig, E., Mészner, Zs. [Prevention of Streptococcus pneumoniae (pneumococcal) infections in adults. Recommendation of the Vaccinology Section of the Hungarian Society of Infections Disease and Clinical Microbiology (October 2014)]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(50), 1996–2004.

(Beérkezett: 2014. október 21.; elfogadva: 2014. november 2.)

A *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) okozta infekciók változatlanul komoly problémát jelentenek a gyermek- és felnőttpopulációban egyaránt, nemcsak magas morbiditást okoznak, hanem magas halálozási aránnyal is járnak, a WHO becslése szerint 1,6 millió halálozásért felelősek évente [1]. Kétségtelenül a pneumococcus a leggyakoribb oka az otthon szerzett bakteriális pneumóniának, mintegy 40%-ban [2], és jelentős arányban okoz septikaemiát, illetve meningitist. A súlyos (invazív) pneumococcusinfekciók letalitása 12% körül mozog a hatékony antibiotikumterápia és a folyamatosan fejlődő intenzív terápiás lehetőségek ellenére is.

Pneumococcusinfekciók és rizikófaktorai

A pneumococcus okozta legfontosabb kórképeket a klasszikus felosztás szerint invazív és noninvazív csoportba szokás osztani. Az invazív infekció kritériuma a pneumococcus kitenyésztése vérből vagy egyéb más steril testfolyadékából. Az invazív infekciók közé tartozik a primer bacteraemia és a meningitis, míg a noninvazív kórképek közé sorolják az otitist, illetve a sinusitist. A leggyakoribb és ezért talán a legfontosabb felnőttkori pneumococcus kórkép a pneumonia, amelyet kísérhet kimutatható bacteraemia, illetve járhat a nélkül. Amennyiben a pneumonia bacteraemiával jár, az invazív pneumococcusbetegségek (IPD) közé soroljuk, egy kate-

góriába emelve a primer bacteraemiával, illetve meningitissel [3]. Az epidemiológiai vizsgálatok tanúsága szerint a felnőttkori IPD-k döntő többségét pneumonia okozza: például *Garnacho-Montero és munkatársai* vizsgálata szerint a 117 IPD közül 83,6% pneumonia, 14,5% meningitis és 1,9% primer bacteraemia következménye volt [4].

Spanyolországban az IPD egy multicentrikus, prospektív vizsgálata (ODIN vizsgálat) szerint 2012-ben a 436 beválasztott beteg közül 156-nál (35,8%) jelentkezett komplikációmentes pneumonia, 147 (33,7%) betegnél komplikációkkal járó pneumonia (mellkasi folyadékgyülem és/vagy empyema, és/vagy több lebeny érintettsége), 43 (9,9%) betegnél meningitis, 31 (7,1%) betegnél primer bacteraemia, 25 (5,7%) betegnél súlyos szepszis, 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 [5].

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

A pneumococcusinfekciók incidenciája és letalitása életkor- és alapbetegség-függő. *Gil-Prieto és mtsai* vizsgálata szerint [6] 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 letalítás 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 letalítás 8,2% volt, a 65 év felettiéknél ugyanez 24,37/1000 lakos volt 20,8%-os halálozással [7]. A pneumococcus pneumonia halálozása a vizsgálatok többsége szerint átlagosan 12% körül mozog [8, 9, 10, 11].

Az epidemiológiai vizsgálatok eredménye egyértelműen azt mutatja, hogy a pneumococcusinfekciók incidenciája és letalitása körülbelül 50 éves kortól kezdve folyamatosan emelkedik, ami az életkorral csökkenő immunvédekezésnek tudható be [6, 7].

A pneumococcusinfekciók 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/haemopoeticus őssejt-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, cochlearis implantátummal rendelkezők, valamint az anatómiai vagy funkcionális aspleniában szenvedők [12, 13].

Az egyes alapbetegségek különböző rizikót jelentenek a pneumococcusinfekció kialakulása szempontjából. *Kyaw* vizsgálatai szerint a malignus folyamatok és a HIV/AIDS jelenti a legnagyobb kockázatot (1. táblázat) [13].

Egy másik, az Egyesült Királyságban végzett epidemiológiai vizsgálat (*Van Hoek és mtsai*) 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 rizikótényező (2. táblázat) [12].

A pneumococcusinfekciók klinikai és társadalmi jelentősége a jövőben is folyamatosan nő az idős populáció és

1. táblázat | Az IPD előfordulási aránya (IR) és esélyhányadosa (OR) 100 000 főre vetítve alapbetegség alapján az Egyesült Államokban [13]

	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

2. táblázat | Az IPD esélyhányadosa (OR) életkor és alapbetegségek alapján [12]

	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 csökkent immunitású betegek arányának emelkedésével. E teher súlyát és a prevenció jelentőségét az is növeli, hogy a súlyos pneumococcusinfekciók okozta magas és nem csökkenő halálozás adekvát antibiotikumkezelés mellett is fennáll.

Pneumococcusinfekciók megelőzése poliszacharid- (PPV23), illetve konjugált poliszacharidvakcinákkal (PCV13)

Poliszacharidvakcina (PPV23)

Az első hatékony pneumococcusvakcina 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 nasopharyngealis hordozását. A né-

hány éven belüli revakcináció alkalmával az elsőhöz képest jelentősen alacsonyabb ellenanyagválasz észlelhető, aminek klinikai jelentősége nem teljesen tisztázott. Előnye, hogy a klinikumban leggyakoribb 23 szerotípus elen tartalmaz ellenanyagot indukáló antigént [14].

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

Követéses vizsgálatokat figyelembe véve egy metaanalízis immunkompetens egészséges felnőtteknél 50–80%-ban hatékonynak mutatta a PPV23 vakcinát invazív betegségek megelőzésében [15]. A kockázati csoportot alkotó populációkra vonatkozóan egy másik, 18 randomizált és kontrollált klinikai vizsgálat, illetve 7 nem kontrollált megfigyelési esetkontrollált és kohorszvizsgálat értékelésén alapuló metaanalízis azt mutatta, hogy a PPV23 becsült hatékonysága egészséges felnőttekben az IPD megelőzésében 74% volt (95% CI 56–85%). Ugyanakkor fokozott rizikójú betegekben nem volt bizonyított a vakcina védőhatása IPD, illetve bármely okú tüdőgyulladás ellen, és nem befolyásolta a mortalitást [15]. *Huss és munkatársai* metaanalízise 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 [16].

A WHO 2012-es állásfoglalása a poliszacharidvakcina 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 fel-

nőtteknél, akik olyan alapbetegséggel rendelkeznek, amely növeli a pneumococcusbetegség rizikóját, illetve az immunszuppresszióban részesülő bármely életkorú egyéneknél” [17].

A 2012-ben megjelent WHO-állásfoglalás óta két olyan epidemiológiai vizsgálatot publikáltak, amelyek segítenek tisztázni a PPV23 hatékonyságával kapcsolatos ellentmondások egy részét. *Andrews és mtsai* az 1998–1999 és 2009–2010 közötti időszakban vizsgálták az invazív pneumococcusmegbetegedések 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%-ot. Az adatokat életkor, alapbetegség megléte, illetve a vakcinációtól eltelt idő szerint elemezték 2003-tól 2010-ig (3. táblázat) [18].

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 és 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 [18].

Egy közelmúltban publikált kohorszvizsgálatban 27 204, 60 évnél idősebb személy egészségi állapotát követték 3 éven át [19]. A PPV23 vakcinával oltott, illetve nem oltott populáció között nem találtak különbséget a bacteriaemiával járó, illetve nem járó pneumococcuspneumonia, illetve bármely okú pneumonia vonatkozásában sem életkor, sem alapbetegség szerint vizsgálva. Ugyanakkor a PPV23 szignifikánsan hatékonyan bizonyult mindegyik kór állapot szempontjából, ha az 5 éven belül

3. táblázat | A PPV23 vakcina hatékonysága (95% CI) életkor, alapbetegség jelenléte és az oltás beadásától eltelt idő szerint [18]

		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)

oltásban részesültek hasonlították a nem oltottakhoz. Ebben a vizsgálatban további analízis nem történt életkor és alapbetegség meglétének vonatkozásában [19].

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 pneumococcusinfekció rizikóját növelő alapbetegségben szenvedők esetében a PPV23 hatékonysága kérdéses.

Konjugált poliszacharidvakcinák

A poliszacharidvakcinák viszonylag gyenge immunogenitását a poliszacharid antigénnek egy hordozóproteinhez történő kötésével oldották meg, ezáltal nagyobb immunogenitást elérve. A poliszacharid-protein kovalens kötés lehetővé tette kisebb antigénmennyiség bejuttatásával jobb immunogenitást indukálását. Ez a technológia igen fontos előrelépést hozott az úgynevezett tokos baktériumok (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* és *N. meningitidis*) elleni vakcinációban [14].

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

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 pneumococcusfertőzésre predisponáló stabil állapotú alapbetegséggel (krónikus cardiovascularis megbetegedés, 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 koc-

kázati tényezők álltak fenn, mint a dohányzás és az alkoholizmus [21, 22].

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 [23].

Az egészségesekkel 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 [22, 24, 25, 26].

Az egészséges populációhoz képest csökkent immunválasz várható a krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegeknél, illetve a metotrexátkezelésben részesülőknél [24, 25].

A PCV13 felnőttkori hatékonyságával foglalkozó CAPiTA vizsgálat előzetes eredményei nemrég kerültek publikálásra. A CAPiTA vizsgálat (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) az egyik legnagyobb prospektív vakcinahatékonysági vizsgálat, amelyet felnőttek körében végeztek. Összesen 84 496, 65 éves és idősebb felnőttet válogattak be a vizsgálatba, akik vagy PCV13-, vagy placeboimmunizációban részesültek [27]. A vizsgálatban az elsődleges végpont esetében azt találták, hogy a PCV13 védőoltás hatékonysága 45,5%-os a vakcinaszertípusok 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 vakcinaszertípus okozta noninvaszív közösségben szerzett tüdőgyulladás, és 75%-kal kevesebb vakcinaszertípus okozta invazív pneumococcusbetegség fordult elő, mint a placebo csoportban a vizsgálat közel négyéves követési ideje alatt [27].

Csökkent immunitású 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 [28].

A pneumococcusvakcinák alkalmazásának indikációi, ajánlásai

A pneumococcusvakcinák alkalmazásának indikációja, illetve a PCV indikációjának kiterjesztése és beillesztése a PPV23 alkalmazási területébe folyamatosan történik. A kéttípusú 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 betegeknek.

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 felnőtteknek (idült szívbetegség – magas vérnyomás kivétel, idült tüdőbetegség – beleértve asthma és dohányzás, cukorbetegség, liquorcsorgás, cochlearis implantáció, alkoholizmus, idült májbetegség – beleértve cirrhosis hepatist);
- funkcionális vagy anatómiai asplenia esetén;
- immunológiai károsodottaknak (HIV-fertőzés, idült vesebetegség, nephrosisszindróma, leukaemia, lymphoma, Hodgkin-betegség, előrehaladott malignoma, immunszuppresszív kezelés, szervátültetés, myeloma multiplex).

Revakcináció 5 év múlva csak funkcionális vagy anatómiai aspleniában, illetve 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 [29]:

- 19 évnél idősebb, de még pneumococcusoltásban nem részesült csökkent védekezőképességű beteg, funkcionális vagy anatómiai asplenia esetén, liquorcsorgás fennállásakor és cochlearis implantátum behelyezés után kapjon először PCV13-oltást, majd minimálisan 8 hét múlva PPV23-at;
- 19 évnél idősebb és már pneumococcusoltásban részesült csökkent védekezőképességű beteg, funkcionális vagy anatómiai asplenia esetén, liquorcsorgás 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 eltelni a legutolsó PPV23 beadása óta [29].

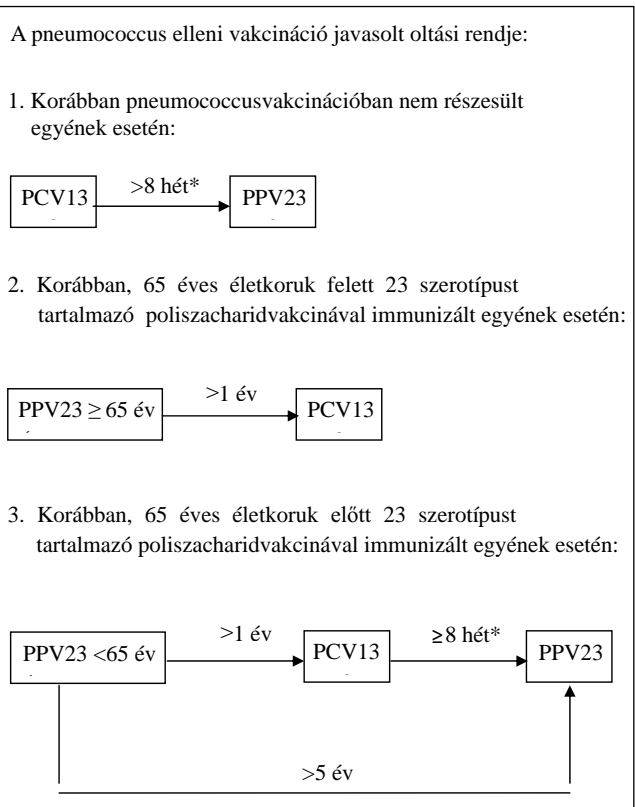
Az európai országok szakmai testületei, hatóságai is folyamatosan megújítják a felnőttkori pneumococcusvakcinációra vonatkozó ajánlásait a konjugált védőoltással végzett újabb vizsgálati eredményeknek megfelelően.

Vannak országok, ahol életkor szerinti ajánlás létezik, így például Ausztriában vagy Görögországban, ahol az 50 év feletti felnőttek számára javasolják alapbetegség fennállásától függetlenül a konjugált pneumococcusvak-

cina alkalmazását, amely szükség szerint kiegészíthető a poliszacharid védőoltással [30, 31].

Portugáliában életkor alapján, a 65 év felettiiek számára ajánlott a PCV13, illetve azoknak az 50 évnél idősebb felnőtteknek, akik a pneumococcusinfekció szempontjából kockázati tényezőt jelentő krónikus alapbetegséggel rendelkeznek (krónikus légzőszervi, szív-ér rendszeri, 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 [32].

A spanyol szakmai ajánlás szerint minden 18 év feletti, csökkent védekezőképességű 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 pneumococcusfertőzés szempontjából rizikóállapotnak tekintett krónikus alapbetegségben szenvednek (például krónikus légzőszervi betegség, diabetes, krónikus májbetegség stb.) vagy valamilyen rizikófaktorral rendelkeznek (dohányzás, túlzott alkoholfogyasztás) [33].



1. ábra A pneumococcus elleni immunizálás oltási rendje felnőtteknél, akik korábban nem részesültek pneumococcusvakcinációban, illetve akik korábban PPV23 védőoltásban részesültek [35]

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

4. táblázat | Pneumococcusoltási ajánlás felnőttek számára [32]

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> Veszélyesített vagy szerzett immunhiány HIV/AIDS Szolid szerv transzplantáció Daganatos betegségek (például hematológiai rosszindulatú daganatok, lymphomák, myeloma multiplex) Krónikus veseelégtelenség Nephrosisszindróma Iatrogén immunszuppresszió (például hosszú távú szisztémás kortikoszteroid-, kemoterápia és sugárkezelés)	Javasolt	Javasolt	Javasolt	
	<i>Anatómiai vagy funkcionális asplenia</i> (például sarlósejtes anaemia és egyéb haemoglobinopathiák, veszélyesített vagy szerzett asplenia)	Javasolt	Javasolt	Javasolt	
	Liquorcsoörgás	Javasolt	Javasolt	Javasolt	
	Cochlearis 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

Az Országos Epidemiológiai Központ Módszertani levele a 2014. évi védőoltásokról szintén részletezi a felnőttkori pneumococcus elleni vakcináció javaslatát [34]. A módszertani levél és az ACIP 2014 szeptemberében megjelent ajánlása alapján a felnőttek pneumococcusvakcinációjára a következő ajánlást tesszük [34, 35].

- A pneumococcus elleni oltás javasolt:
- 50 éves kor felett mindenkinek.
 - A krónikus betegeknek, akik alapbetegségük miatt fokékonnyabbak a súlyos pneumococcusfertőzésre: tüdő- (COPD, asthma), 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 polyszacharidvakcinával.
- Aki korábban, de 65 éves életkora felett részesült immunizációban a 23 szerotípust tartalmazó polyszacharidvakcinával, annak a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyagot is javasolt megkapnia legalább egy évvel a polyszacharidoltás után.

5. táblázat | Az immunizáció gyakorlata fontosabb klinikai szindrómákban [32]

Alapbetegség	Oltási javaslat
HIV/AIDS	Minél korábban, előnyös, ha a TCD4 ⁺ ≥200/mm ³ Oltandó akkor is, ha a TCD4 ⁺ <200/mm ³ , majd újraoltás, miután a TCD4 ⁺ ≥200/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 szervtranszplantációra	Legalább 2–4 héttel a transzplantáció előtt
Szolid szervtranszplantáció	6 hónappal a transzplantációt követően
Haematopoeticus 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

- Aki 65 éves életkora előtt részesült immunizációban a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharidvakcinával, annak a 13 szerotípust tartalmazó konjugált oltóanyagot is javasolt megkapnia legalább egy évvel a poliszacharidoltás 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 poliszacharidoltás óta.
- Sérült immunitásúak (daganatos betegek, szervátültettek stb.) és léphiányosok ismételt oltásairól a kezelőorvos és/vagy védőoltási szaktanácsadó dönt.
- A pneumococcus elleni védőoltás bármely más oltóanyaggal (például influenza) egy időben vagy bármilyen időköznel adható.

Figyelembe véve a rendelkezésre álló evidenciákat és a nemzetközi, valamint hazai irányelveket, a felnőttkori pneumococcusvakcináció ajánlását a 4. táblázat, míg az immunizáció gyakorlatát néhány fontosabb klinikai szindrómában az 5. táblázat foglalja össze [32].

Összegzés

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. 12th ed. Public Health Foundation, Washington, 2011.
- [2] *Johansson, N., Kalin, M., Tiveltung-Lindell, A., et al.*: Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, 50(2), 202–209.
- [3] *WHO*: Acute Respiratory Infections (Update September 2009). www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/print.html
- [4] *Garnacho-Montero, J., García-Cabrera, E., Jiménez-Alvarez, R., et al.*: Genetic variants of the MBL2 gene are associated with mortality in pneumococcal sepsis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, 73(1), 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). 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECC MID) 2013. Berlin, Germany.
- [6] *Gil-Prieto, R., García-García, L., Alvaro-Meca, A., et al.*: The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine*, 2011, 29(3), 412–416.
- [7] *Ludwig, E., Jorgensen, L., Gray, S., et al.*: Clinical burden of multi-cause and pneumococcal pneumonia, meningitis, and septicemia in Hungary. Results of a retrospective study (2006–2011). [Pneumococcus, illetve bármely kórokú pneumonia, meningitis és septicemia miatti hospitalizáció és halálozás Magyarországon – egy retrospektív értékelés eredménye (2006–2011).] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(36), 1426–1436. [Hungarian]
- [8] *Austrian, R., Gold, J.*: Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann. Intern. Med.*, 1964, 60(5), 759–776.
- [9] *Fine, M. J., Smith, M. A., Carson, C. A., et al.*: Prognosis and outcomes of patients with community acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*, 1996, 275(2), 134–141.
- [10] *Feikin, D. R., Schuchat, A., Koleczak, 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, M. I., Mortensen, E. M., Velez, J. A., et al.*: A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest*, 2008, 133(3), 610–617.
- [12] *Van Hoek, A. J., Andrews, N., Waight, P. A., et al.*: The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J. Infect.*, 2012, 65(1), 17–24.
- [13] *Kyam, M. H., Rose, C. E. Jr., Fry, A. M., et al.*: The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J. Infect. Dis.*, 2005, 192(3), 377–386.
- [14] *Pollard, A. J., Perrett, K. P., Beverley, P. C.*: Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, 9(3), 213–220.
- [15] *Moberley, S., Holden, J., Tatham, D. P., et al.*: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, 1, CD000422.

- [16] *Huss, A., Scott, P., Stuck, A. E., et al.*: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ*, 2009, *180*(1), 48–58.
- [17] Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. *Weekly Epidemiol. Rec.*, 2012, *87*(14), 129–144.
- [18] *Andrews, N. J., Waight, P. A., George, R. C., et al.*: Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*, 2012, *30*(48), 6802–6808.
- [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 ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, *58*(7), 909–917.
- [20] *Kaplan, S. L., Barson, W. J., Lin, P. L., 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*(3), 203–207.
- [21] *Paradiso, P. R.*: Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, *55*(2), 259–264.
- [22] Prevenar 13 instruction for use. [Prevenar 13 alkalmazási leírás.] http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf [Hungarian]
- [23] *Jackson, L. A., 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*, 2013, *31*(35), 3577–3584.
- [24] *Hua, C., Barnette, T., Combe, B., et al.*: Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.*, 2014, *66*(7), 1016–1026.
- [25] *Cordonnier, C., Averbuch, D., Maury, S., et al.*: Pneumococcal immunization in immunocompromised hosts: where do we stand? *Expert Rev. Vaccines*, 2014, *13*(1), 59–74.
- [26] *Dransfield, M. T., Harnden, S., Burton, L. R., et al.*: Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, *55*(5), e35–e44.
- [27] <http://www.medscape.com/viewarticle/823109>
- [28] *French, N., Gordon, S. B., Mwalukomo, T., et al.*: A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N. Engl. J. Med.*, 2010, *362*(9), 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). *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2012, *61*(40), 816–819.
- [30] http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Impfen/Oesterreichischer_Impfplan_2014
- [31] <http://static.diavgeia.gov.gr/doc/45YF0-20M>
- [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), 111–114.
- [33] *Picazo, J. J., González-Romo, F., Rojas, A. G., et al.*: Consensus on pneumococcal vaccination in adults with underlying pathologies. *Rev. Esp. Quimioter.*, 2013, *26*(3), 232–252.
- [34] *National Center for Epidemiology*: Methodological letter on vaccination in 2014. [Országos Epidemiológiai Központ Módszertani levél a 2014. évi védőoltásokról.] *Epinfo*, 2014, *21*(Suppl. 3), 1–60. [Hungarian]
- [35] *Tomczyk, S., Bennett, N. M., Stoecker, C., et al.*: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2014, *63*(37), 822–825.

(Ludwig Endre dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: eludwig@laszlokorhaz.hu)

A cikk megjelenését a Pfizer Kft. támogatta.

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akrt.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.