Opravdanost uvodjenja cjepiva protiv pneumokoka u obavezni kalendar cijepljenja djece

Malarić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:980740

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University North Digital Repository

SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN



DIPLOMSKI RAD br. 062/SSD/2021

OPRAVDANOST UVOĐENJA CIJEPLJENJA PROTIV PNEUMOKOKA U OBAVEZNI KALENDAR CIJEPLJENJA DJECE

Katarina Malarić

Varaždin, ožujak 2021.

SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN
Studij Sestrinstva

DIPLOMSKI RAD br. 062/SSD/2021

OPRAVDANOST UVOĐENJA CIJEPLJENJA PROTIV PNEUMOKOKA U OBAVEZNI KALENDAR CIJEPLJENJA DJECE

Student:
Katarina Malarić, 1000/336D

Mentor:
doc. dr. sc. Tomislav Meštrović

Varaždin, ožujak 2021.

Sveučilište Sjever
Sveučilišni centar Varaždin
104. brigade 3, HR–42000 Varaždin

UNIVERSITY NORTH

Prijava diplomskog rada

Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL: Odjel za sestrinstvo

STUDIJ: diplomski sveu ilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu

PRISTUPNIK: Katarina Malaric (Kantolic) | MATIČNI BROJ: 1000/336

DATUM: 03.03.2021. | KOLEGIJ: Javno zdravstvo i promocija zdravlja

NASLOV RADA: Opravdanost uvodjenja cjepiva protiv pneumokoka u obavezni kalendar cijepljenja djece

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU: A rationale for introducing pneumococcal vaccine into the mandatory immunization schedule for children

MENTOR: Izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović | ZVANJE: izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik

ČLANOVI POVJERENSTVA:

1. doc.dr.sc. Hrvojka Soljačić Vraneš, predsjednik
2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor
3. doc.dr.sc. Rosana Ribić, član
4. izv.prof..dr.sc. Marin Šubarić, zamjenski član
5.

Zadatak diplomskog rada

BROJ: 062/SSD/2021

OPIS:

Jednu od velikih novosti u Hrvatskoj predstavlja uvođenje cjepiva protiv pneumokoka u Nacionalni imunizacijski program. Cjepivo je dosad bilo dostupno, ali ne i obvezno, a od lipnja 2019. godine, uz cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze, hepatitisa B i bakterije Haemophilus influenzae tip b, sastavni je dio trogodišnjeg programa obveznog cijepljenja 2019.-2021. godine. Uvođenjem cjepiva protiv pneumokoka, koje je prije deset godina uvelo 40 zemljama, došlo je do pada oboljenja od upale pluća (ovisno o zemlji) od 30 do 50 posto, stoga se cjepivo danas primjenjuje u 150 zemalja. Osim što smanjuje broj upala pluća, njegova primjena donosi i druge koristi - smanjenu potrošnju antibiotika i manji broj hospitalizacija, a s porastom cijepljenja djece i veću zaštitu necijepljene djece. Iako su Hrvatska i Estonija donedavno bile jedine zemlje Europske unije koje nisu imale pneumokokno cjepivo u kalendaru cijepljenja, činjenica je da ono značajno smanjuje učestalost pneumonije, od koje godišnje umire oko 800 tisuća djece u dobi do pet godina. Uzroci pneumonija mogu biti razni, no u 50% slučajeva su to upravo bakterije, od čega 30-50% Streptococcus pneumoniae, tj. pneumokok.

ZADATAK URUČEN: 17.03.2021. | POTPIS MENTORA: Tomislav Meštrović

SVEUČILIŠTE SJEVER

Sažetak

U današnje vrijeme prevencija bolesti je stručan i društven imperativ. Za uspješnu prevenciju bolesti neophodno je da se stavovi liječnika usklade. Dokazano je kako je cijepljenje najuspješniji preventivni program, no u posljednje vrijeme se ta tvrdnja neutemeljeno dovodi u pitanje. Odbijanjem i odgađanjem roditelja da se njihova djeca cijepe uzrokovano je smanjenje cjepnih opsega. To je uz globalnu isprepletenost i migracije kulminiralo rastom pojavnosti bolesti koje su bile u zoni eliminacije. Najčešći uzročnik bakterijske pneumonije je *Streptococcus pneumoniae*. Pneumonija nastaje u slučaju kada dostatan broj virulentnih pneumokoka stigne u donji dio respiratornog sustava i nadvlada obrambene mehanizme. Za prevenciju su dostupna polisaharidna i konjugirana cjepiva. Od pneumokokne bolesti stradava više djece mlađe od pet godina nego od bilo koje druge bolesti koja može biti spriječena cijepljenjem. Stručnjaci savjetuju prevenciju u vidu cijepljenja protiv pneumokoka, jer se cijepljenje ispostavilo kao vrlo djelotvorno u suzbijanju pneumokoknih bolesti.

Učestalost invazivne pneumokokne bolesti kod djece koja su mlađa od pet godina u Europskoj uniji se reducirala pet godina poslije uvođenja 10-valentnog i 13-valentnog konjugiranog cjepiva u nacionalne programe cijepljenja za 55% spram incidencije prije opcije cijepljenja.

Mišljenja sam da je problem cijepljenja potrebno promatrati multidisciplinarno, pratiti stavove struke o razlozima zašto i protiv čega bi bilo potrebno cijepiti se. Osobitu praktičnu korist imaju oni odgovori koji su zasnovani na dokazima. Kroz ovaj diplomski rad sam pokušala uvidjeti opravdanost uvođenja cijepljenja protiv pneumokoka u obavezni kalendar cijepljenja djece i sagledati je li to dovoljno isplativ rizik.

***Ključne riječi**: cijepljenje, cjepivo, pneumokok, medicinska sestre/tehničar, djeca*

Abstract

Nowadays, disease prevention is a professional and social imperative. For successful prevention of the disease, it is necessary to harmonize the attitudes of medical professionals. Vaccination has undoubtedly been one of the most successful prevention programme; however, but its value has been unjustifiably questioned in recent years. More specifically, the refusal and delay of parents to vaccinate their children has caused a reduction in immunisation coverage. This, along with global entanglement and migration, culminated in an increase in the incidence of diseases that were being eliminated. The most common cause of bacterial pneumonia is *Streptococcus pneumoniae*. Pneumonia occurs when a sufficient number of virulent pneumococci reach the lower respiratory system and overcome the defence mechanisms. Polysaccharide and conjugate vaccines are available for prevention. Pneumococcal disease affects more children under the age of five than any other disease that can be prevented by vaccination. Consequently, the experts advise prevention in the form of pneumococcal vaccination because vaccination has proven to be very effective in combating pneumococcal diseases.

The incidence of invasive pneumococcal disease in children under five years of age in the European Union has been reduced by 55% five years after the introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in national vaccination programs compared to the incidence before the vaccination.

It is my opinion that the problem of vaccination should be viewed multidisciplinary, considering the views of the profession on the reasons why and against what it would be necessary to vaccinate. Particularly, practical benefits are those that are evidence-based. Through this thesis, I tried to analyse the justification for the introduction of pneumococcal vaccination in the mandatory calendar of vaccination of children, and discuss whether it has acceptable cost-benefit ratio.

***Key words**: vaccination, vaccine, S. pneumoniae, nurse, children*

Popis korištenih kratica:

ACIP	-	Savjetodavni odbor za imunizaciju
BCG	-	Bacille Calmette-Guérin cjepivo
CRP	-	C-reaktivni protein
HZJZ	-	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IPD	-	Invazivna pneumokokna bolest
KOBP	-	Kronična opstruktivna bolest pluća
MAPS	-	Višestruki antigen-prezentirajući sustav
PPV23	-	23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo
PCV	-	Konjugirano cjepivo protiv pneumokoka
RH	-	Republika Hrvatska
SAD	-	Sjedinjene Američke Države
SZO	-	Svjetska zdravstvena organizacija

Sadržaj

1. UVOD 1
2. CJEPIVA I CIJEPLJENJA 2
2.1. Povijest razvoja cjepiva i cijepljenja 2
2.2. Cjepiva ili vakcine 3
2.3. Vrste cjepiva 3
2.4. Načini apliciranja cjepiva 4
2.5. Kontraindikacije 4
2.6. Nuspojave 5
2.7. Program obaveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj 5
2.7.1. Kalendar cijepljenja za 2020. godinu 7
Slika 1. Kalendar cijepljenja za 2020. Godinu 7
IZVOR: https://www.hzjz.hr 7
3. STREPTOCCOCUS PNEUMONIAE 8
3.1. Epidemiologija i faktori rizika 9
3.2. Patogeneza infekcije 10
3.3. Klinička slika 10
3.3.1. Mukozne infekcije uzrokovane S. Pneumoniae 10
3.3.2. Invazivna pneumokokna bolest 11
3.4. Dijagnostika invazivne pneumokokne bolesti 12
3.5. Liječenje infekcije uzokovane S. Pneumoniae 12
4. POVIJEST RAZVOJA CJEPIVA PROTIV PNEUMOKOKA 12
4.1. CJEPIVA PROTIV PNEUMOKOKA DANAS 13
4.1. Cjepiva protiv pneumokoka 15
4.1.1. Cjepiva sa kapsularnim polisaharidom 16
4.1.2. Konjugirana cjepiva 17
4.1.3. Nekapsularna polisaharidna cjepiva 20
4.1.4. Cjepivo PPSV23 20
4.1.5. Cjepivo PCV7 21
4.1.6. Cjepivo PCV13 22
4.1.7. Trenutačne preporuke za pneumokokno cijepljenje 23
5. ULOGA MEDICINSKE SESTRE 33
5.1. Mjesto uboda pneumokoknog cjepiva 34
5.2. Broj i vrijeme doze 34
5.3. Vremenski raspored i razmak 34
5.4. Kontraindikacije i mjere opreza 35
5.5. Nuspojave cjepiva 36

Problemi koji bi se mogli dogoditi nakon uzimanja bilo kojeg ubrizgavanog cjepiva: 37
6.ZAKLJUČAK 38
7.LITERATURA 39

1. UVOD

Cijepljenje se smatra najučinkovitijom i najisplativijom mjerom u njegovanju zdravlja populacije, s izvrsnim sigurnosnim profilom. Razvijanjem i napredovanjem medicinske discipline i tehnologije proizvedena su mnoga cjepiva. Ta su cjepiva pogodovala znatnoj prevenciji nastanka zaraznih bolesti. Povijesnim ostvarenjem cijepljenja na području Europe se smatra eliminiranje velikih boginja i poliomijelitisa. Najveće izazove današnjice za provedbu cijepljenja čine pokret koji se protivi cijepljenju te procjepljivanje teže dobavljivih skupina stanovništva [1].

Prema navodima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti SAD-a ustanovljeno je da bi sukladno cijepljenju u periodu od dvadesetak godina u zdravstvenom sustavu bilo moguće postići uštedu od 295 milijardi američkih dolara. Točnije, bilo bi moguće izbjeći 322 milijuna pojava bolesti, 21 milijun hospitalizacija i 732 000 smrtonosnih ishoda [2].

Osim individualne zaštite, svrha upotrebe cjepiva je i zaštita stanovništva koje se nije cijepilo. To je moguće postići visokim cjepnim obujmom i kreiranjem kolektivnog imuniteta. Efikasnost kolektivnog imuniteta je temeljena na imunizaciji velikog broja individua unutar populacije. Kada se dosegne dovoljno visoka procijepljenost snižava se mogućnost širenja zaraze čime se indirektno osigurava zaštita necijepljenih osoba, kao npr. osoba koje zbog kontraindikacija nisu u mogućnosti primiti cjepivo [3,4].

Mišljenja sam da je neophodno nastaviti s izvršavanjem programa cijepljenja. Postoji mogućnost da se infekcija proširi iz zemalja gdje su te bolesti još uvijek prisutne. Tu tvrdnju smatram izuzetno važnom u modernom svijetu gdje je izražena mobilnost stanovništva, jer na taj način se uvećava vjerojatnost širenja infektivnog faktora na veće udaljenosti. Europske zemlje su osobito ugrožene uslijed značajnog priljeva imigranata iz nerazvijenih zemalja, koje posjeduju manjkav ili nikakav program cijepljenja [5,6].

Cilj ovog rada je naglasiti važnost cijepljenja, posebice uvođenje cjepiva protiv pneumokoka u obavezni kalendar cijepljenja u Hrvatskoj od 2019. godine. U radu će također biti prikazan obavezan kalendar cijepljenja iz 2020. za RH.

2. CJEPIVA I CIJEPLJENJA

2.1. Povijest razvoja cjepiva i cijepljenja

Razvoj cijepljenja kao javnozdravstvenog alata pripisuje se Edwardu Jenneru i njegovim eksperimentima s kravljim boginjama 1796. godine, iako se praksa inokulacije primjenom „divljeg“ virusa velikih boginja prakticirala u nekim zemljama mnogo duže. Variolacija je djelovala, ali je označavala moguću opasnost od teške bolesti ili čak smrti kod primatelja. Taj se rizik drastično smanjio zamjenom materijala velikih boginja tekućinom iz lezije bolesnih krava. Naime, virus kravljih boginja uzrokuje samo blage infekcije kod ljudi, ali inducira imunološki odgovor koji pruža unakrsnu zaštitu od infekcije velikim boginjama – principu koji je temelj razvoja svih sljedećih cjepiva koja se temelje na oslabljenom organizmu.

Vakcinacija je vrlo brzo usvojena kao javnozdravstveno sredstvo u Europi i SAD-u, iako ne bez oštrog protivljenja nekih dijelova zajednice, kao što je to slučaj u Velikoj Britaniji nakon uvođenja Zakona o cijepljenju 1871. godine. Kampanja protiv cijepljenja, koja se i danas nastavlja u industrijskim zemljama i zemljama u razvoju, imala je iznenađujuće pristalice, uključujući Alfreda Russela Wallacea, suosnivača teorije evolucije. Kako je cjepivo protiv velikih boginja prvo cjepivo koje je široko primijenjeno na čovjeku, bilo je očigledno da su velike boginje prva ljudska zarazna bolest koja je iskorijenjena cijepljenjem. SZO-a je 1979. godine proglasila kraj velikim boginjama [7,8]. Iskorjenjivanje virusa goveđe kuge, koje je SZO-a formalno priznala 2011. godine, manje je priznato od iskorjenjivanja velikih boginja, ali to predstavlja još jednu veliku prekretnicu u kontroli zaraznih bolesti i glavni je doprinos globalnom zdravlju. Sljedeće ljudsko cjepivo koje je razvijeno po principu slabljenja bilo je cjepivo protiv bjesnoće, koje je razvio Pasteur i koje je prvi put testirano na čovjeku 1885. godine – gotovo stoljeće nakon Jennerovih eksperimenata. To se cjepivo temeljilo na materijalu dobivenom iz zaraženog mozga kunića oslabljenog sušenjem, nesigurnim postupkom, a cjepiva pripremljena na ovaj način često su uzrokovala ozbiljne nuspojave. Većina ljudskih cjepiva protiv bjesnoće zasniva se na inaktiviranom virusu uzgojenom u kulturi tkiva. U tom periodu pojavljuju se Jonas Salk i Maurice Hilleman koji stjecanjem sposobnosti uzgajanja virusa u kulturi tkiva kroz duže razdoblje dovode znanost do razvoja inaktiviranih cjepiva protiv ospica i poliomijelitisa 1950-ih i 1960-ih. Naknadno su razvijena i mnoga druga cjepiva po principu slabljenja, uključujući cjepiva protiv rubeole, gripe, rotavirusa, tuberkuloze i tifusa [9].

2.2. Cjepiva ili vakcine

Cjepivo se smatra biološkim preparatom čijom se uporabom dovodi do razvijanja stečenog imuniteta za određenu bolest. Prilikom pohranjivanja antigena u organizam imunosni sistem počinje kreirati protutijela koja kod susreta s mikroorganizmom sprječavaju razvoj bolesti. Svrha je cijepljenja održiva, dugoročna zaštita. Ocjenjuje se kako rani protektivni učinci variraju ovisno o titru nastalih protutijela. Za taj učinak nezamisliva je važnost podvrste limfocita B; naime, ta podvrsta je odgovorna za učinkovitu reaktivaciju pri narednom kontaktu s mikroorganizmom [10].

2.3. Vrste cjepiva

Cjepiva su zavisno o antigenu podijeljena na dvije temeljne vrste: živu i neživu. Živa cjepiva su sastavljena od oslabljenih mikroorganizma čija je virulencija smanjena, ali im je zadržana sposobnost da se razmnožavaju unutar stanice i potiču imunosne reakcije. U ovu grupu cjepiva pripada cjepivo protiv tuberkuloze, ospica, rubeole i parotitisa. Ova cjepiva pružaju dugotrajnu zaštitu, a primjena se obično provodi s jednom do dvije doze, no nisu predodređena za imunokompromitirane osobe iz razloga što imaju sposobnost da uzrokuju razvoj bolesti [11].

U neživim cjepivima nalazimo kultivirane mikroorganizme koji se koncentriraju, pročišćavaju i inaktiviraju. Primjer toga je cijelostanično cjepivo protiv hripavca. Kemijskom separacijom od matičnog uzročnika dobiva se cjepivo protiv difterije, cjepivo protiv tetanusa, cjepivo protiv bakterije *Haemophilus influenzae* tip B i pertusisa. Ta cjepiva pripadaju pročišćenim proteinima koji sadrže intenzivna antigenska svojstva [12].

Polisaharidna cjepiva se koriste u cijepljenju protiv menigokoka i pneumokoka. Cjepivo protiv bakterije *Haemophilus influenzae* tip B i pneumokoka su primjeri konjugiranih cjepiva. Oni su sadržani od polisaharida koji se vežu na proteinski nosač radi pojačane imunogenosti. Egzistiraju također i cjepiva dobivena odvajanjem dijelova DNA pomoću metoda genetskoga inženjeringa (cjepivo za hepatitis B). Neživa cjepiva su obično slabije imunogena, zahtijevaju aditive za povećanje učinkovitosti te su učestalije uzrok lokalnih reakcija preosjetljivosti tipa III [11,13].

Cjepiva je moguće podijeliti i prema brojnosti. Cjepiva koja obuhvaćaju antigene jednog uzročnika bolesti nazivaju se monovakcine, dok se cjepiva koja obuhvaćaju antigene

više podtipova istog uzročnika nazivaju polivalentnima. Cjepiva sadržana od antigena dvaju ili više uzročnika se nazivaju kombiniranim ili mješovitim cjepivima. Da bi se prevenirala pretrpanost kalendara cijepljenja, bio smanjen broj injiciranja i broj traumatičnih iskustava za dijete te poboljšala stopa suradljivosti i procijepljenosti, prednost se uvijek pruža kombiniranim cjepivima, jer su jednako pouzdana kao monovakcine, a sama primjena je puno praktičnija [11,14].

2.4. Načini apliciranja cjepiva

Da bismo postigli maksimalnu učinkovitost cijepljenja, a neželjene reakcije sveli na najmanju razinu, važno je ispravno primijeniti svako cjepivo. Prije nego dijete bude cijepljeno, liječnik i medicinska sestra/tehničar su dužni provjeriti podatke o prijašnjem cijepljenju i pojavi eventualnih nuspojava [13].

Prije nego što se dijete cijepi liječnik i medicinska sestra/tehničar moraju educirati roditelje na njima razumljiv način o postupcima koji će se sprovoditi kod djeteta i pripremiti cjepivo prema uputama proizvođača. Mjesto gdje će cjepivo biti aplicirano se određuje prema dobi djeteta te ovisi o vrsti cjepiva. BCG cjepivo se primjenjuje intrakutano. Supkutanim putem se daje cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole. Intramuskularnim putem se daje cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, hepatitisa B, *Haemophilus influenzae* tip B, te cjepivo protiv gripe i pneumokoka. Kod dojenčadi se cjepiva daju u područje bedra, a kod predškolaraca se daju u područje nadlaktice. Peroralno se daje cjepivo protiv rotavirusa. Nakon što je cijepljenje izvršeno potrebno je precizno dokumentirati provedeni postupak i naručiti dijete na idući pregled i cijepljenje [13,15].

2.5. Kontraindikacije

Kontraindikacija je naziv za stanje odgode određenog dijagnostičkog, terapijskog ili preventivnog postupak iz razloga što je za njega utvrđena stvarna i konkretna nesigurnost zdravstvenog stanja bolesnika. Kontraindikacijom pretpostavljamo: anafilaksiju na sastojak cjepiva, akutnu bolest i febrilna stanja. Trudnoća i imunodeficijencija se smatraju kontraindikacijom za živa pročišćena cjepiva. Kontraindikacije se dijele na apsolutne ili relativne, te privremene ili trajne, no takvu podjelu nije moguće uvijek sa sigurnošću konstatirati, niti procijeniti koliko će trajati [13,14,16].

Anafilaksija je jedna od najpogubnijih kontraindikacija cijepljenja, ali je srećom izuzetno rijetka. Nakon anafilaksije se trajno zabranjuje nastavak cijepljenja identičnim cjepivom. Ozbiljna alergijska reakcija može biti uzrokovana radi preosjetljivosti na antigen ili aditive koji su nadodani cjepivu.

Ostale kontraindikacije su akutno i febrilno stanje, imunodeficijencija, maligna bolest, liječenje citostaticima i imunosupresivima, trudnoća te progresivna bolest mozga [1].

2.6. Nuspojave

Cijepljenje kao i svi ostali medicinski postupci može imati nepredvidive i ozbiljne posljedice. HZJZ konstantno prati primjenu cjepiva u RH te vodi registar pojave nuspojava cijepljenja. Cilj registra je predano traženje indikatora kao što su grupiranje ili pojavljivanje neobičnih nuspojava. Agencija za lijekove i medicinske proizvode je temeljna agencija, a bavi se provjerom kvalitete cjepiva. Služba za epidemiologiju HZJZ-a ima operativnu ulogu funkcioniranja na terenu. Stručna skupina koja prati nuspojave cijepljenja, procjenjuje težinu nuspojava, te utvrđuje uzročno-posljedične veze primijenjenih cjepiva i neželjenih reakcija se sastoji od liječnika i znanstvenika. Lokalne nuspojave cijepljenja se mogu pojaviti u obliku otoka, boli, otvrdnuća ili crvenila na mjestu gdje je cjepivo primijenjeno, te su najčešće kratkotrajne i suptilnog izričaja kao što su i opće nuspojave. Među opće nuspojave se ubraja: glavobolja, povišena tjelesna temperatura ili limfadenitis. Ozbiljne nuspojave kao što su anafilaksija ili poremećaj svijesti su izuzetno rijetke [17,18].

2.7. Program obaveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj

U RH funkcionira centralizirani sistem cijepljenja koji je propisan zakonom, a cjepiva koja se upotrebljavaju moraju ispunjavati sve standarde djelotvornosti i sigurnosti. Služba za epidemiologiju HZJZ-a je nadležna za kontrolu pobola od zaraznih bolesti, kontrolu cjepnih obuhvata i kontrolu nuspojava. Također ima ključnu ulogu kod održavanja visoke kvalitete programa cijepljenja u RH. Kontinuirano surađuje sa SZO, Europskim centrom za sprječavanje i suzbijanje bolest i Hrvatskom agencijom za lijekove i medicinske proizvode [19,20].

Program cijepljenja u RH se odvija u razdoblju od tri godine, no prema potrebi on može izmijenjen ili nadopunjavan unutar tog perioda. Program obaveznog cijepljenja se financira sredstvima RH, te obuhvaća segment primarne zdravstvene zaštite [16].

Izmjene programa cijepljenja se temelje na detaljnim pripremama i istraživanjima. Uz utemeljene medicinske činjenice i znanstvene kriterije, znatan utjecaj na ustrojavanje programa cijepljenja ima i stav roditelja ili liječnika naspram cjepivima, suradljivost bolesnika i izvršitelja programa, brojne interesne skupine, pohvalna ili loša promidžba. Nezanemarivi su ekonomski čimbenici, kao što su cijena ili dostupnost nabave dotičnog cjepiva [20].

Stupanj procijepljenosti djece u RH posljednjih godina se kreće između 90% - 95% [21]. Trenutni trogodišnji program obaveznog cijepljenja na snazi je od 2019. do 2021. godine. Programom je obuhvaćeno cijepljenje djece protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze, hepatitisa B te bolesti koje su uzrokovane bakterijom *Haemophilus influenzae* tip B. Isto tako, obuhvaćeno je obavezno cijepljenje protiv pneumokokne bolesti [22].

2.7.1. Kalendar cijepljenja za 2020. godinu

NAVRŠENA DOB CJEPIVO	MJESECI					GODINE		RAZRED OSNOVNE ŠKOLE			GODINE		
	0	2	4	6		1	5	I.	VI.	VIII.	19.	24.	60.
BCG	■												
Hib		■	■	■		■							
Di-Te-Per		■	■	■		■	■	*					
Polio		■	■	■		■		■		■	*		
Di-Te								*		■	*	*	
Mo-Pa-Ru						■		■					
Hepatitis B[1]		■	■	■				*	*				
Pn[2]		■	■			■							
ANA-TE													■

[1]Cijepi se i novorođenčad HbsAg pozitivnih majki odmah po rođenju, uz primjenu imunoglobulina prema postekspozicijskoj shemi.

[2]Nedonoščad rođena prije 37. tjedna gestacije cijepi se pneumokoknim konjugiranim cjepivom po shemi 3+1.

*Provjera cjepnog statusa i nadoknada propuštenog cijepljenja, prema potrebi.

Slika 1. Kalendar cijepljenja za 2020. godinu

IZVOR: https://www.hzjz.hr

3. *STREPTOCCOCUS PNEUMONIAE*

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) ili pneumokok je endemični globalni patogen koji uzrokuje širok raspon kliničkih bolesti u djece i odraslih. Neinvazivna pneumokokna bolest obuhvaća otitis, sinusitis i pneumoniju stečenu u zajednici. Kao što naziv govori, pneumokokna pneumonija je uobičajena prezentacija neinvazivne pneumokokne bolesti, što godišnje rezultira s brojem od 900.000 slučajeva i 400.000 hospitalizacija u Sjedinjenim Američkim Državama, a smrtnost se kreće od 5 do 7% [23].

S. pneumoniae kolonizira gornji dišni put kod ljudi. Kolonizacija se događa na površini sluznice nazofarinksa tijekom djetinjstva i može biti prisutna asimptomatski kod zdravih pojedinaca i u odrasloj dobi. Stope prijenosa pneumokoka veće su u djece u usporedbi s odraslim osobama, s približno 20–50% stope prijenosa u djece i 5–20% u odraslih u zemljama s većim resursima, dok se još veće stope primjećuju u sredinama lošim resursima gdje je do 90% djece i više od polovice odraslih kolonizirano. Unatoč niskoj stopi napada, prijelaz iz asimptomatske kolonizacije u bolest događa se dovoljno često da pneumokok i dalje ostaje vodeći uzrok akutnog otitisa, upale pluća, sepse i meningitisa na globalnoj razini. U 2011. godini *S. pneumoniae* uzrokovao je oko 2.858.000 teških epizoda upale pluća i 411.000 smrtnih slučajeva diljem svijeta u dobi ispod pet godina. Opterećenje bolesti najveće je u siromašnim izvorima u kojima nedostatak prehrane, antibiotika i cjepiva čini stanovništvo posebno osjetljivim na bolesti [24].

Invazivna pneumokokna bolest podrazumijeva invaziju pneumokoka na normalno sterilno mjesto, što dovodi do komplikacija kao što su bakterijemija, empijem, meningitis, endokarditis i osteomijelitis. Pneumokok je najčešći uzrok upale pluća u odraslih, dokumentirano je u najmanje 25% slučajeva, a bakterijemija je prisutna u 20% slučajeva [23].

3.1. Epidemiologija i čimbenici rizika

Iako je invazivna pneumokokna bolest mnogo rjeđa od neinvazivne bolesti, ona daje značajan rizik od smrtnosti (do 10% za meningitis i 15% za bakterijemiju), a preživjeli mogu imati značajne posljedice. Nadalje, s obzirom na raširenu upotrebu empirijskih antibiotika i čest nedostatak podataka o kulturi ili antigenu u urinu, pravo opterećenje primarne i invazivne pneumokokne bolesti može se značajno podcijeniti. Određene skupine su posebno visoko rizične za invazivnu pneumokoknu bolest, a to su: mala djeca, stariji i oni s visokorizičnim komorbiditetima. Podaci aktivnog bakterijskog nadzora temeljnog nadzora i prevencije bolesti iz 2013. pokazali su povećanu stopu invazivne pneumokokne bolesti kod djece koja su mlađa od 5 godina (9,6/100 000 slučajeva) i kod odraslih osoba 65 godina ili starijih (31/100 000 slučajeva).

Posebno se pokazalo da starije osobe imaju izrazito povećane rizike za invazivnu pneumokoknu bolest. Funkcionalna ili anatomska asplenija pruža vrlo visok rizik, osobito u mlađih bolesnika s anemijom srpastih stanica. Smrtnost od invazivne pneumokokne bolesti u aspleničnih bolesnika je veća od 50%. Pacijenti koji se liječe od težih ili hematoloških zloćudnih bolesti imaju visoku stopu invazivne pneumokokne bolesti. Antiretrovirusna terapija značajno je smanjila ukupni izdatak invazivne pneumokokne bolesti u osoba s HIV-om, međutim rizik od invazivne pneumokokne bolesti ostaje 35 puta veći kod osoba zaraženih HIV-om nego u odraslih osoba koje nisu inficirane HIV-om.

Neovisno o dobi, prisutnost drugih komorbidnih kroničnih stanja poput kardiovaskularne bolesti, kronične opstruktivne plućne bolesti, astme, bubrežne insuficijencije i dijabetes melitusa povećava rizik od invazivne pneumokokne bolesti. Bolesnici s uobičajenim plućnim stanjima kao što su KOPB i astma imaju dvostruki do šesterostruki rizik za invazivnu pneumokoknu bolest u usporedbi s općom populacijom. Pored toga, aktivno pušenje dovodi do povećanog rizika, kao i upotreba alkohola i intravenskih droga.

Budući da je smrt od pneumokokne upale pluća, čak i u nedostatku invazivne bolesti, učestalija u bolesnika s prisutnim kroničnim plućnim stanjima, odgovarajuće i pravovremeno cijepljenje protiv pneumokoka najvažnija je komponenta preventivne skrbi u ovoj populaciji. Visoko rizične skupine za invazivnu pneumokoknu bolest su: mala djeca, starije osobe i one s visokorizičnim komorbiditetima.

Iako je pneumokokna pneumonija vodeći uzrok upale pluća, pojedinci s kroničnim plućnim bolestima su izloženi povećanom riziku od upale pluća i invazivnih pneumokoknih bolesti, skloni su većim stopama komplikacija i smrtnosti te trpe dugotrajni oporavak. Razlozi

za to su mnogi, uključujući smanjeni urođeni imunitet na oboljelim dišnim putovima, sistemsku upalu, neprestano pušenje, akutna pogoršanja i povremenu upotrebu sistemskih kortikosteroida. Uz to, postoji stalna zabrinutost zbog povećanog rizika od upale pluća u zajednici u kroničnoj upotrebi inhalacijskih kortikosteroida, važne komponente održavajuće terapije kod KOPB-a i astme [23].

3.2. Patogeneza infekcije

Pneumokoknoj infekciji predstoji kolonizacija nazofarinksa. Moguće je da kolonizacija traje nekoliko tjedana prije nego li se dogodi odgovor imunološkog sustava domaćina. *S. pneumoniae* će u zdravom domaćinu zadržati u malom broju na sluznici i neće se razviti daljnja patološka zbivanja. U situaciji kada koncentracija virulentnih pneumokoka nadjača zaštitne mehanizme domaćina, dolazi do prenošenja pneumokoka u srednje uho, sinuse ili plućne alveole. Posljedični nedostatak obrambenih lokalnih mehanizama pokreće širenje pneumokoknih bakterija u limfne čvorove. Iz limfnih čvorova nastaje širenje u ostale dijelove organizma te nastanak bakterijemije.

U nastanku pneumokokne infekcije značajnu ulogu ima antifagocitna aktivnost polisaharidne kapsule. Ona oblaže bakteriju i na taj se način formira hidrofilni gel koji će spriječiti ingestiju bakterija od strane fagocita [25].

3.3. Klinička slika

Pneumokokne infekcije se dijele na dvije kategorije: mukozne infekcije (otitis, pneumonija i sinuitis) te invazivne bolesti (bakterijemija, bakterijemična pneumonija, meningitis, empijem pleure, osteomijelitis, orbitalni celulitis, artritis, endokarditis, infekcije mekih tkiva i hemolitičko-uremijski sindrom).

3.3.1. Mukozne infekcije uzrokovane *S. Pneumoniae*

Najčešći modalitet pneumokokne infekcije je upala srednjeg uha.

Naime, s obzirom da je Eustahijeva tuba vrlo kratka, pneumokok izuzetno jednostavno dolazi iz koloniziranog nazofarinksa u srednje uho i uzrokuje infekciju. Više od dvije trećine djece će preboljeti minimalno jednu upalu srednjeg uha u prvih tri godine života, a moguće je da će se upala ponoviti više puta [25].

Pri upali srednjeg uha otoskopskim pregledom se prikazuje bubnjić koji je izbočen, zamućen i hiperemičan. Dijete plače, moguća je hunjavica, a dijete starijeg uzrasta navodi jedino bol inficiranog uha. Najtočniju dijagnozu je moguće postaviti jedino miringotomijom i mikrobiološkom obradom aspirata srednjeg uha [26]. Pneumonija je uglavnom izazvana aspiracijom gnojnog sekreta iz nazofarinksa. Pneumoniju je moguće klinički dokazati rentgenskom snimkom pluća. Pneumonija nastupa iznenada i burno te je praćena visokom temperaturom, popraćena kašljem i visokim upalnim parametrima. Kod težih slučajevima moguća je pojava dispneje i boli u prsima [26].

Sinuitis je karakteriziran s edemom kapaka i gnojnim iscjetkom iz nosa koji može potrajati više od sedam dana. Proširivanjem gnoja iz etmoidnog sinusa prema orbiti može doći do nastanka preseptalnog ili periorbitalnog celulitisa koji se manifestira edemom i crvenilom kapka zahvaćenog oka. U nekim iznimnim situacijama moguće je daljnje širenje infekcije te prodor eksudata u okvir orbite i konusa oka i oštećenje vidnog živca [26].

3.3.2. Invazivna pneumokokna bolest

Invazivna pneumokokna bolest se očituje prodiranjem pneumokoka sa sluznice dišnog sustava u krvotok. Među najznačajnije bolesti u dječjoj dobi spadaju: bakterijemija/sepsa, bakterijemična pneumonija i meningitis. Kod djece je najučestalija okultna bakterijemija koju karakterizirana vrućica, zimica i katkad tresavica, uz prisustvo simptoma infekcije dišnog sustava. Većinom prolazi spontano i nije potrebno liječenje antibioticima, no u nekim slučajevima može doći do pojave gnojnog meningitisa, artritisa ili peritonitisa. Bakterijemija također može uzrokovati perikarditis i endokarditis koji će pridonijeti razvoju insuficijencije srca. Bakterijemične pneumonije nastaju kada bakterije prodru u krv, a javljaju se u oko 20% bolesnika koji imaju upalu pluća [26].

Pneumokokni meningitis je manje zastupljena invazivna bolest koja se manifestira teškim općim stanjem djeteta, poremećajem svijesti i pozitivnim meningealnim znakovima. U dječjoj je dobi nerijetko posljedica bakterijemije, a kod odraslih osoba je nerijetko posljedica neliječene upale srednjeg uha [26].

3.4. Dijagnostika invazivne pneumokokne bolesti

Kada se djeca naglo razbole, te imaju povišenu tjelesnu temperaturu i visoku leukocitozu kliničar bi trebao posumnjati da se radi o pneumokoknoj invazivnoj bolesti. Djecu s srednje teškim i težim općim stanjem je potrebno hospitalizirati, laboratorijski analizirati i liječenje provesti parenteralnim antibiotikom, dok je lakše bolesnu djecu moguće liječiti ambulantno [26].

Zlatni standard za postavljanje invazivne pneumokokne bolesti predstavlja hemokultura [26]. Brza dijagnostika je najvažniji faktor tijekom dijagnosticiranja pneumokone bolesti. Kada se kod bolesnika sumnja na pneumokoknu bolest potrebno je prosuđivati prema kliničkim i laboratorijskim izvještajima, a posebice pratiti broj leukocita, CRP i opće stanje djeteta [26].

3.5. Liječenje infekcije uzokovane *S. pneumoniae*

Penicilin u parenteralnoj primjeni je još uvijek neizostavan antibiotik kojim bi trebalo liječiti pneumokokne infekcije, posebice pneumonije. U RH je udio visoko rezistentnih sojeva još uvijek malen i iznosi 3%. Klinički lakše oblike pneumonije kod mladih i prethodno zdravih osoba, moguće je liječiti ambulantno i peroralnom primjenom fenoksimetilpenicilina, amoksicilina ili cefalosporina u standardnim dnevnim dozama. Kod jačih oblika se primjenjuje penicilin G u 4 do 6 dnevnih doza od 1 do 2 milijuna jedinica. Najčešće slijedi brzo poboljšanje općeg stanja i bolesnik bude afebrilan nakon 24 ili 48 sati od započinjanja liječenja adekvatnim antibiotikom. Tretiranje pneumonije se provodi sedam ili deset dana, a u slučaju pojave neke komplikacije moguće je i duže. Ako je bolesnik alergičan na penicilin moguće je koristiti azitromicin, cefalosporine i fluorokinolone [27].

U RH polako se povećava rezistencija na određene antibiotike, uzrok tome je mlađa dob bolesnika, pohađanje kolektiva, slaba procijepljenosti te velika potrošnja antibiotika. Iako dolazimo do zaključka kako vrijeme osjetljivosti pneumokoka na penicilin polako prolazi, u RH još nije primijećena bitna rezistencija na penicilin, cefotaksim i ceftriakson. Iz tog je razloga za pneumokokne pneumonije penicilin i dalje lijek izbora, dok je ceftriakson lijek izbora za meningitis [26].

4. POVIJEST RAZVOJA CJEPIVA PROTIV PNEUMOKOKA

S. pneumoniae su prvi put otkrili američki vojni liječnik George Sternberg i francuski znanstvenik Louis Pasteur, kada je prepoznat kao glavni patogeni uzrok bakterijske pneumonije. Godine 1902. njemački znanstvenik Friedrich Neufeld otkrio je da antiserum sadrži različite vrste pneumokokno-specifičnih protutijela koja su uzrokovala tipično kapsularno oticanje, ili "Quellung reakciju", što je omogućilo identifikaciju više pneumokoknih serotipova. Polisaharidi koji su identificirani bakterijama prema vanjskoj strani bakterije mogu biti ciljani za razvoj cjepiva. Britanski liječnik Sir Almroth Wright proveo je prvo veliko kliničko ispitivanje cjelostaničnog cjepiva protiv pneumokoka. Ovo je ispitivanje uglavnom bilo neuspješno, čime je razvoj cjepiva relativno zaustavljen u sljedeća tri desetljeća.

Godine 1945. Alexander Fleming, bivši suradnik Wrighta, osvojio je Nobelovu nagradu za otkriće antibakterijskih svojstava penicilina. Iste godine, nakon potpunijeg razumijevanja kapsularne strukture pneumokoka, razvijeno je i testirano prvo četverovalentno polisaharidno pneumokokno cjepivo na velikoj populaciji vojnih regruta. Iako je ova studija pokazala značajno poboljšanje stope zaraze cijepljenjem, oduševljenje se smanjilo uspjehom penicilina. Godine 1977. je u SAD-u odobreno 14-valentno pročišćeno polisaharidno cjepivo, usmjereno na 14 serotipova odgovornih za više od 75% tadašnjih infekcija. Ovo cjepivo je značajno smanjilo morbiditet i smrtnost zdravih odraslih osoba, ali nije smanjilo ukupne stope upale pluća. Tijekom sljedećeg desetljeća postajalo je sve očiglednije da se mnoge klinički važne pneumokokne infekcije događaju unatoč cijepljenju, posebno kod ranjive populacije, što izaziva brojne zabrinutosti zbog daljnje antimikrobne rezistencije, pomicanja dominacije određenih serotipova i učinkovitosti pripravaka cjepiva polisaharida.

Konkretno, činilo se da starije odrasle osobe s višom stopom komorbidnosti ne bi imale koristi od 14-valentnog polisaharidnog cjepiva, bez razlike u stopama pneumokokne pneumonije, bronhitisa, upale pluća ili u ukupnoj smrtnosti tijekom praćenja od skoro tri godine. To se pripisuje činjenici da više od polovice ove osjetljive populacije bolesnika nije zadržalo odgovarajuće razine zaštitnih protutijela protiv pneumokokne infekcije [23].

4.1. Cjepiva protiv pneumokoka danas

Na tržištu su dostupne dvije vrste pneumokoknih cjepiva: cjepivo na bazi pneumokoka ili 23-valentno pneumokokno polisaharidno (PPV23) i konjugirano cjepivo protiv

pneumokoka (PCV). Pneumovax23 (PPV23) je licencirano 1983. godine, a distribuira ga Merck (Lansdale, PA, SAD). Ovo polisaharidno cjepivo proizvedeno je pročišćavanjem kapsularnih polisaharidnih antigena iz 23 različita serotipa pneumokoka. Ova 23 serotipa odgovorna su za 85–90% invazivnih pneumokoknih infekcija u svijetu. PPV23 se preporučuje osobama starijim od 65 godina, kao i osobama u dobi od 2 do 64 godine koje su imale komorbiditet poput kroničnih kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa. Čini se da učinkovitost PPV23 ovisi o tome je li izmjereni ishod posljedica učestalosti invazivnih ili neinvazivnih pneumokoknih bolesti. Studije su pokazale da cjepivo može samo umanjiti ozbiljnost CAP-a, ali ne i spriječiti ga i ne može umanjiti učestalost neinvazivne upale pluća i morbiditeta. To je vjerojatno zbog PPV23, koji može potaknuti lučenje samo serumskog IgG, ali ne i sekretornog IgA u nazofarinksu. Ipak, smatra se da je PPV23 učinkovit u prevenciji invazivne pneumokokne bolesti (IPD) kod zdravih osoba mlađih od 75 godina. Općenito je prihvaćeno da PPV23 nije učinkovit u djece zbog nemogućnosti stvaranja imunosti i nemogućnosti redukcije prijenosa bolesti.

Pneumokokna konjugirana cjepiva (PCV) prvi su put uvedena 2000. godine u obliku PCV7. Trenutačni PCV-ovi na tržištu su Prevnar13, proizvođača Pfizer, i relativno novije 10-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo protiv PHiD-CV kojeg je proizvela tvrtka GlaxoSmithKline. PCV13 je formuliran konjugacijom kapsularnih polisaharidnih antigena s proteinom nosačem toksoida difterije. PHiD-CV je sadržavao pneumokokne polisaharide od osam serotipova konjugiranih na *Haemophilus influenzae*, serotip 18C konjugiran na toksoid tetanusa i serotip 19F konjugiran na toksoid difterije. Oba cjepiva uključuju serotipove koji uzrokuju većinu IPD-a u svijetu, uključujući serotip 19A, koji je najčešći serotip koji uzrokujte IPD u male djece. PCV vakcine mogle su pružiti bolju imunogenost zahvaljujući svojoj sposobnosti da potenciraju memorijski T stanični odgovor. Stoga je mlađa dojenčad ciljana skupina za PCV prema shemi 2p + 1 (dvije primarne doze prije navršenih 6 mjeseci i jedna poticajna doza u dobi od 9 mjeseci) ili 3p + 0 (tri primarne doze prije dobi od 9 mjeseci bez pojačane doze). Za PCV je prijavljeno da smanjuje upalu pluća kod djece, a cjepivo nije ometalo imunosne odgovore na istodobnu primjenu drugih rutinskih dječjih cjepiva. Vrijedno je napomenuti da je učinkovitost cjepiva ovisna o serotipima uključenim u cjepivo, jer je ukupna učinkovitost cjepiva PCV13 bila 33,2% protiv pneumokoknog CAP-a bez obzira na serotip i 38,1% protiv CAP tipa cjepiva u skupini odraslih osoba starijih od 65 godina. Nažalost, broj serotipova koji bi mogli biti uključeni u PCV formulaciju ne može se lako povećati jer je proizvodnja PCV-a složena i skupa.

Uvođenje pneumokoknih cjepiva povećalo je učestalost pneumokoknih bolesti uzrokovanih serotipima koji nisu uključeni u formulaciju cjepiva. To se naziva zamjena serotipa zbog veće raznolikosti serotipova u zemljama u razvoju. Do danas je identificirano najmanje 98 serotipova pneumokoka. Uz primjenu pneumokoknih cjepiva, niše koje su se oduzele serotipovima cjepiva obično su kolonizirane serotipovima koji nisu sadržani u cjepivu. U studiji djece rođene na Aljasci utvrđeno je da se stopa invazivnih pneumokoknih bolesti (IPD) vratila na razinu prije cjepiva zbog serotipova koji nisu u cjepivo. Postoji tendencija da su serotipovi koji nisu vakcinalni vrlo invazivni te da posjeduju višu razinu rezistencije na antibiotike. Problem zamjene serotipa i dalje je postojao i nije otklonjen primjenom PHiD-CV-a. Pored toga, geografske razlike u distribuciji serotipa dovele su do smanjene učinkovitosti cjepiva kada su primijenjena u zemljopisnim područjima gdje serotipovi nisu bili obuhvaćeni cjepivima.

Sklonost *S. pneumoniae* da prirodnom transformacijom i rekombinacijom stječe nove genetske upute čini je jednim od smrtonosnih ljudskih patogena. To omogućava da se pneumokok razvija u skladu s okolinom domaćina. Poznato je da je pneumokok podvrgnut čestim rekombinacijama. Zabilježeno je da se remodeliranje kapsule događa češće nakon uvođenja pneumokoknih cjepiva. Nadalje, mutacije koje su poremetile lokus koji kodira biosintezu kapsularnog polisaharida mogu dovesti do nastanka nekapsuliranog, netipiziranog pneumokoka. Smatra se da površinski protein K pneumokoka u ovim bakterijskim sojevima pomaže u adheziji, pridonoseći pojavi 3–19% pneumokoknih bolesti. Akutni otitis uzrokovan neinvazivnim i nefatalnim pneumokokom čini veliko ekonomsko opterećenje jer je jedan od najčešćih poremećaja koji zahtijeva medicinsku njegu djece.

Nažalost, prevencija akutnog otitisa medija uzrokovana serotipovima uključenim u PCV ostala je umjerena. Pokazalo se da je PHiD-CV učinkovitiji u sprječavanju akutnog otitisa medija nego PCV7 [28].

4.1. Cjepiva protiv pneumokoka

Cjepivo protiv pneumokoka dijeli se na cjelovito stanično cjepivo i komponentno. Cjelovito cjepivo obuhvaćalo je živo atenuirano cjepivo i inaktivirano cjepivo, a komponentna cjepiva uključuju polisaharidno cjepivo, konjugirano cjepivo i cjepivo na bazi proteina. Komercijalno dostupna cjepiva protiv pneumokoka pripadaju komponentnima cjepivima. Učestalost dječje pneumokokne bolesti već je uspješno smanjena nakon uvođenja

konjugiranog pneumokoknog cjepiva. Međutim, trenutačno korištenje pneumokoknih cjepiva povećava učestalost pneumokoknih bolesti izazvanih serotipovima koji nisu obuhvaćeni cjepivom. Uz to, pneumokokna bolest u starijih osoba ostala je značajan teret, unatoč cijepljenju protiv PPV23. Stoga se imunizacija s PCV13 i PPV23 cjepivima preporučuje starijim osobama kako bi se prevladali nedostaci svakog cjepiva. Doista, kombinacija trenutačnih pneumokoknih cjepiva daje puno bolji imunološki odgovor od primjene samo PPV23. Iz tog razloga, od 2014. godine ACIP preporučuje serijsko cijepljenje starijih osoba s PCV13 i PPV23. Zbog toga su istražena nova potencijalna cjepiva koja učinkovito štite od upale pluća i koja su u fazi kliničkih ispitivanja [29].

4.1.1. Cjepiva s kapsularnim polisaharidom

Tijekom 1930-ih pokazalo se da kapsularni polisaharid može izazvati stvaranje zaštitnih antitijela. Tada se općenito pretpostavljalo da je kapsularni polisaharid bio meta svih, ili bar većine, zaštitnih antitijela. Za pneumokoke je identificirano 90 različitih serotipova kapsularnog polisaharida. Svaki soj može stvoriti samo jedan polisaharid, a da bi soj napravio drugačiji polisaharid potrebna je genetska transformacija s DNA drugog soja. Samo oko jedne trećine od više od 90 serotipova se javlja sa značajnom učestalošću u infekcijama odraslih, a kod djece je broj serotipova još i manji. Nakon identifikacije kapsularnih polisaharida kao molekula koje izazivaju zaštitu, cjepiva koja sadrže relativno čiste polisaharide uspješno su korištena u domovima za starije i među vojnim osobljem četrdesetih godina.

Za to vrijeme antibiotici su postali široko dostupni, a ti su lijekovi smanjili mortalitet pneumokoknih infekcija. Dva komercijalno dostupna pneumokokna cjepiva su povučena iz proizvodnje zbog smanjene potražnje. Unatoč sve većem izboru antibiotika i sve sofisticiranijoj tehnologiji intenzivne medicine, morbiditet i smrtnost od invazivnih pneumokoknih infekcija su ostale visoke. Antibiotici i potporna njega sami po sebi nisu dovoljni za liječenje pneumokokne bolesti, jer u mnogim slučajevima dolazi do smrtnog ishoda prije nego što antibiotici počnu djelovati. Tijekom 1970-ih ponovno se pojavio interes za pneumokokna cjepiva što je dovelo do kliničkih ispitivanja polisaharidnih cjepiva u odraslih s visokim rizikom od invazivne pneumokokne bolesti (IPB) u Južnoj Africi i Novoj Gvineji. Na temelju uglavnom ohrabrujućih rezultata ovih ispitivanja, 14-valentno cjepivo licencirano je u Sjedinjenim Državama 1977. godine. Cjepivo je prošireno na 23 serotipa 1983. i licencirano je za uporabu kod odraslih u SAD-u. Klinička ispitivanja koja ispituju učinkovitost polisaharidnih cjepiva nastavljena su nakon licenciranja, uz pomalo kontroverzne rezultate. Značajna prepreka za provođenje najrigoroznijih kontroliranih kliničkih ispitivanja

bila je etičke prirode u vidu uskraćivanja odobrenog i preporučenog cjepiva rizičnim skupinama.

Nedavni sustavni pregled i meta-analiza za ispitivanje učinkovitosti 23-valentnog cjepiva (PPSV23) u odraslih starijih od 60 godina, pokazala je objedinjenu učinkovitost cjepiva protiv IPB-a od 73% (95% CI od 10 do 92%) u kliničkim ispitivanjima, 45% (95% CI od 15 do 65%) u kohortnim studijama i 59% (95% CI od 34 do 74%) u studijama slučaj-kontrola. Starije studije sa 2,5-godišnjim praćenjem su imale veću učinkovitost, u usporedbi s nižom učinkovitošću kohortnih studija te istraživanja kontrole i slučajeva s petogodišnjim praćenjem, što može odražavati opadanje zaštite tijekom vremena. Iako je polisaharidno cjepivo isplativo čak i kad se uzmu u obzir samo bakterijemijski oblici bolesti, ovo cjepivo nije općenito prihvaćeno za smanjenje učestalosti pneumokokne upale pluća ili lokaliziranih infekcija gornjih dišnih putova, poput akutnog bronhitisa, sinusitisa ili upale srednjeg uha.

Glavni nedostatak polisaharidnih cjepiva je slaba imunogenost polisaharidnih antigena u djece i starijih osoba, prvenstveno zbog cjepiva koje izaziva imunološki odgovor neovisan o T stanicama. Odgovor na polisaharid varira ovisno o dobi i prisutnosti određenih podležećih bolesti, osobito infekcije HIV-om. Određeni kapsularni polasaharidni serotipovi u 23-valentnom cjepivu, kao što su tipovi 6B, 9V, 19F i 23F, induciraju relativno male količine specifičnih antitijela, koje padaju na razinu prije cijepljenja unutar tri godine.

4.1.2. Konjugirana cjepiva

Djeca mlađa od 2 godine su pod povećanim rizikom od infekcija uzrokovanih kapsuliranim bakterijama. Posljedično, ova je skupina imala najveću incidenciju IPB-a u eri prije pojave konjugiranih cjepiva. Djeca u ovoj dobnoj skupini ne reagiraju dosljedno na polisaharidne antigene, koji se izravno križno vezuju na površinski imunoglobulin na B stanicama i ne aktiviraju T stanice. Bez obzira na temeljne mehanizme, djeca mlađa od 2 godine slabo reagiraju na mnoge uobičajene pneumokokne kapsularne tipove i alternative pročišćenim polisaharidnim antigenima su potrebne za zaštitu male djece.

Sposobnost stvaranja antitijela na proteinske antigene pojavljuje se prilično brzo nakon rođenja i proizvodnja antitijela ovisna o T stanicama je vrlo učinkovita. Razvoj konjugiranih cjepiva za djecu koristi njihovu sposobnost da izazovu T-stanični odgovor putem polisaharida koji su kovalentno vezani na imunogene proteine. Ova se strategija pokazala vrlo uspješnom u sprečavanju invazivne bolesti i kolonizacije s bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b. Proces sinteze konjugiranih cjepiva zahtijeva kemijske reakcije, koje kovalentno vežu polisaharid na protein, budući da nekonjugirane smjese peptida i polisaharida

ne induciraju protutijela ovisna o T-stanicama. Imunizacija konjugiranim cjepivima izaziva učinkovite imunosnu memoriju u dojenčadi i djece, a razina protutijela može se povećati ponovljenom imunizacijom. Veliko kliničko ispitivanje u dojenčadi (koristeći shemu od četiri doze imunizacije s heptavalentnim konjugiranim cjepivom) pokazalo je da je takva strategija vrlo učinkovita u prevenciji invazivne bakterijske bolesti. Međutim, ovo konjugirano cjepivo je pokazalo nešto skromniju učinkovitost u prevenciji upala pluća i upale srednjeg uha. Sedmerovalentno pneumokokno konjugirano cjepivo (PCV7) registrirano je 2000. godine u SAD-u za uporabu u sve djece mlađe od 24 mjeseca i za djecu visokog rizika mlađu od 60 mjeseci. Budući da serotipovi protiv kojih se cijepi, i koji koloniziraju te uzrokuju bolest u djece, uključuju većinu serotipova povezanih s rezistencijom na antibiotike, i s obzirom da su djeca puno više kolonizirana pneumokokom od odraslih, očekuje se da bi imunizacija djece mogla smanjiti prijenos pneumokoka rezistentnih na antibiotike u cijeloj populaciji.

Primijećeno je, međutim, da su se nakon uvođenja cijepljenja promijenili tipovi *S. pneumoniae* kod kliconoša koji uzrokuju upalu srednjeg uha, tj. počeli su prevladavati oni tipovi protiv kojih se ne cijepi. Od uvođenja 7-valentnog cjepiva, primijećen je značajan porast IPB-a uzrokovan sojevima koji nisu cjepni, što je dovelo do uvođenja 13-valentnog konjugiranog cjepiva 2010. godine. Međutim, unatoč uvođenju novog konjugiranog cjepiva, zamjena sojeva i dalje je postojala kod nosioca i u invazivnim bolestima, a stope invazivnih bolesti uslijed sojeva koji nisu cjepni kretale su se od 57,8% u Sjevernoj Americi do 71,9% u Europi.

Također su zabrinjavajuća zapažanja da imunizacija konjugiranim cjepivom mijenja bakterijsku floru gornjih dišnih putova kod djece i utječe na patogene izolirane kod djece koji su bili nosioci ili imali upalu srednjeg uha. Potencijalno zabrinjavajući trend zabilježen je u povećanim stopama prijenosa zlatnog stafilokoka (*Staphylococcus aureus*) u djece imunizirane konjugiranim cjepivom protiv pneumokoka.

Prema podacima CDC-a iz 2015. godine, odrasli stariji od 65 godina imali su najveći rizik od IPB-a u SAD-u. Raspodjela pneumokoknih serotipova koji često uzrokuju IPB u odraslih puno je veća od one kod djece. Savjetodavni odbor za imunizaciju preporučio je konjugirano cjepivo koja sadrži dijelove 13 različitih tipova bakterije *Streptococcus pneumoniae,* zajedno s onim koje sadrži dijelove 23 tipova, za imunizaciju osoba starijih od 65 godina. Ova se preporuka temeljila na rezultatima velikog ispitivanja efikasnosti u Nizozemskoj, koje je pokazalo 75%, odnosno 46% učinkovitosti protiv IPB-a i pneumokokne pneumonije, kod bolesnika koji su stariji od 65 godina. Preporučuje se da se 13-valentno cjepivo primijeni prije 23-valentnog cjepiva, jer postoje dokazi da je prethodna primjena

cjepiva smanjila odgovor na konjugirano cjepivo. CDC trenutno procjenjuje djelotvornost samostalnog 13-valentnog konjugiranog cjepiva ili konjugiranog cjepiva u kombinaciji s 23-valentnim polisaharidnim cjepivom u SAD-u. Konjugirano 13-valentno cjepivo se preporučuje za rutinsku upotrebu kod starijih od 19 godina s poremećajima imunosnog sustava, funkcionalnim ili anatomskim nedostatkom slezene, ugrađenom umjetnom pužnicom ili kod stanja i bolesti koje su povezane sa curenjem cerebrospinalnog likvora. Trenutno se pokušavaju razviti konjugirana cjepiva s mnogo većom valencijom kako bi se proširio obuhvat različitih serotipova.

Strategije za poboljšanje imunogenosti polisaharidnih cjepiva ispitivane su kod malih životinja i ljudi, ali navedene spoznaje nisu ušle u kliničku primjenu. Konjugacija polisaharida 6B i tetanusnog toksoida smanjuje kliconoštvo u miševa kada se daje intranazalno s podjedinicom B toksina kolere. T-helper stanice tijekom odgovora na proteinske antigene dovode do vezanja biljega CD40 na B stanicama s CD154 biljegom eksprimiranim na T stanicama. Primjena antitijela protiv CD40, zajedno s kapsularnim polisaharidom, rezultira uglavnom IgG antitijelima visokog afiniteta, što je obilježje odgovora na proteinske antigene. Pokazalo se da su male količine interleukina 12 snažni adjuvans za pneumokokni polisaharid kod primijene na miševima. Istodobna primjena imunosnih modulatora može se pokazati učinkovitom i praktičnom strategijom za pojačavanje imunosnih odgovora na polisaharide. Ako se ne postigne značajan napredak sa zaštitnim proteinskim antigenima ili protein-polisaharid konjugatima, nove metode za pomoćnih reakcija na pročišćeni kapsularni polisaharid ostat će važno područje istraživanja pneumokoknih cjepiva.

Jedan od takvih pristupa bio je razvoj višestrukog antigen-prezentirajućeg sustava (MAPS), koji kombinira različite antigene, uključujući polisaharid i proteine, u sintetskom acelularnom sustavu. Takvi kompleksi antigena na neki način oponašaju cjelovito pneumokokno cjepivo s vjerojatno mnogo manjim rizikom od neželjene reaktogenosti. MAPS djelotvorno generira opsežan imuni odgovor, uključujući odgovore B i T stanica (Th1 i Th17), a posebno je učinkovit u slučaju *S. pneumoniae*, jer zaobilazi pitanje pokrivanja više serotipova kako bi se izbjegao ozbiljni problem zamjene serotipa. Očekuje se da će pristup s više antigena, isporučen putem sluznice, koji kolektivno štiti od upale pluća i sepse te smanjuje kliconoštvo, stvoriti optimalan imunitet.

4.1.3. Nekapsularna polisaharidna cjepiva

Polivalentna pneumokokna cjepiva na bazi pročišćenog polisaharida dostupna su više od tri desetljeća, ali njihova je klinička učinkovitost ograničena lošom imunogenošću u visoko rizičnim skupinama (posebno male djece). Kao što je gore spomenuto, problem slabe imunogenosti cjepiva u djece rješavan je konjugacijom proteina-nosača, pretvarajući tako polisaharid iz antigena neovisnog o T-stanicama u antigen ovisan o T-stanicama. Međutim, pokrivenost serotipom ostaje ograničena i malo je vjerojatno da će u buduće konjugirane formulacije biti uključeno znatno više od 13 do 15 od 98 trenutno poznatih serotipova. Kolonizacija nazofarinksa sa *S. pneumoniae* virtualni je preduvjet za invazivnu bolest. Podaci iz ispitivanja sa izvornim konjugiranim cjepivima ukazuju da su, iako se kliconoštvo cijepnih sojeva smanjilo, ispražnjenu nišu odmah zauzeli sojevi koji nisu cjepni, koji uzrokuju invazivnu bolest na ljudima.

Takva "zamjena" u kliconoštvu, kao i drugačiji oblici bolesti zbog takvih sojeva, dogodila se u većoj ili manjoj mjeri u gotovo svim regijama gdje su konjugirana cjepiva široko korištena od izdavanja dozvole izvornoj 7-valentnoj formulaciji 2000. godine i nastavljena nakon uvođenja 10- i 13-valentnih formulacija. Uz to, cijena konjugiranih cjepiva ostaje vrlo visoka, tako će bez filantropske podrške njihova uporaba u zemljama u razvoju, u kojima je najveća potreba za djelotvornim dječjim cjepivima, biti i dalje ograničena. S obzirom na to, velika pažnja usredotočena je na mogućnost razvoja cjepiva na bazi antigena pneumokoknih proteina zajedničkih svim serotipovima. Takvi proteini, budući da su to antigeni ovisni o T stanicama, vjerojatno će biti vrlo imunogeni u dojenčadi i sposobni izazvati imunološku memoriju. Proteini pneumokoka također imaju potencijal kao nositelji polisaharida u konjugiranim cjepivima [30].

4.1.4. Cjepivo PPSV23

Godine 1983. je 23-valentno polisaharidno cjepivo (PPSV23) odobreno za upotrebu u SAD-u za odrasle i djecu stariju od 2 godine. Ova nova formulacija razvijena je nakon što je nadzor širom svijeta pokazao visoku učestalost pneumokokne bakteremije i meningitisa serotipovima koji nisu obuhvaćeni u prethodnom 14-valentnom cjepivu. Upotreba PPSV23 više je puta pokazala da značajno smanjuje stope invazivne pneumokokne bolesti, ali nažalost bez utjecaja na ukupnu smrtnost ili ukupnu stopu upale pluća. U prošlosti su stope pneumokoknog meningitisa bile preniske za određivanje učinkovitosti vakcinacije i nisu u

velikoj mjeri uključene u objavljene podatke, čak ni u meta-analizama. Na taj način, većina izmjerenih koristi primjećuje se u slučajevima bakterijske pneumokokne pneumonije. Kao što je prethodno raspravljano, kod imunokompromitiranih pojedinaca značajno je vjerojatnije da će imati koristi od cijepljenja u usporedbi s imunokompetentnim pojedincima, potvrđuju studije o kliničkoj stopi infekcije. Štoviše, čak i kod pacijenata bez pravog imunokompromitiranog stanja, učinkovitost cjepiva opada s godinama. Na primjer, djelotvornost cjepiva imunokompetentnog 80-godišnjeg muškarca iznosi 67% unutar 3 godine od cijepljenja, a više od 5 godina nakon cijepljenja, isti čovjek može očekivati djelotvornost cjepiva od samo 32% [23].

4.1.5. Cjepivo PCV7

Konjugirano cjepivom iznimno dobre učinkovitosti je prethodno razvijeno za prevenciju infekcija uzorkovanih meningokokom i hemofilusom, što je dovelo do razvoja i odobrenje 7-valentnog konjugiranog cjepivo u 2000. godini za pedijatrijsku upotrebu. U velikim prospektivnim ispitivanjima pokazano je da konjugirano cjepivo ne smanjuje samo pneumokoknu bakteremiju, već i smanjuje rizik od upale srednjeg uha i upale pluća. Anketa provedena na općoj populaciji između 1998. i 2005. godine pokazala je 30%-smanjenje učestalosti pneumokoknog meningitisa. Najveće razlike primijećene su u vrlo mladima (<2 godine starosti, smanjenje za 64%) i starijim osobama (> 65 godina, smanjenje za 54%).

Utjecaj imunosti stanovništva primijećen je i u narednim godinama, s tim da se stopa pneumokoknih bolesti smanjuje kod starijih bolesnika koji nikada nisu primili konjugirano cjepivo. U desetogodišnjem istraživanju nakon rutinskog PCV7 cijepljenja dojenčadi, smanjenje stope invazivne pneumokokne bolesti i pneumokokne pneumonije pokazalo se u svim dobnim skupinama, s drastičnim smanjenjem nebakterijemične pneumokokne pneumonije u dojenčadi (47%) te u odraslih s 65 godina i starijih (54%). Prevencija najmanje 750.000 hospitalizacija tijekom 6 godina pripisana je cjepivu PCV7, prije svega zbog zaštite stanovništva u odrasloj populaciji. Nadalje, studija provedena na području Južne Afrike pokazala je smanjenje stope invazivne pneumokokne bolesti kod djece i odraslih nakon dječjeg cijepljenja s PCV7 [23].

4.1.6. Cjepivo PCV13

U veljači 2010. godine, američka Uprava za hranu i lijekove odobrila je PCV13 za uporabu kod djece starosti od 6 tjedana do 71 mjeseca kako bi se minimalizirala invazivna pneumokokna bolest i otitis media. Podaci iz razdoblja nakon PCV7 pokazali su da, iako se stopa invazivne pneumokokne bolesti, pneumonije i otitisa medije smanjuje, stopa bolesti od nevakcinalnih serotipova postaje sve češća. Veliko retrospektivno istraživanje identificiralo je više od 30 000 slučajeva invazivne pneumokokne bolesti tijekom devetogodišnjeg razdoblja. Došlo je do smanjenja ukupne i PCV7 invazivne pneumokokne bolesti za 45%, odnosno 94%.

Ispitivanje pedijatrijske populacije pokazalo je da je samo 15% identificiranih invazivnih pneumokoknih infekcija uzrokovano serotipima PCV7. Studija je, međutim, pokazala i stabilnu ukupnu stopu invazivne pneumokokne bolesti u ovoj populaciji u komparaciji s podacima uoči PCV7, sugerirajući da nema promjene u ukupnom opterećenju bolešću.

U lipnju 2012. godine, američka Uprava za hranu i lijekove odobrila je PCV13 za sve odrasle osobe starije od 50 godina života za prevenciju upale pluća i invazivne pneumokokne bolesti. Veći dio ove preporuke potkrijepljen je dokazima iz ispitivanja imunogenosti u kojima je više od 800 ispitanika starijih od 60 godina randomizirano primilo jednu dozu PCV13 ili PPSV23. Primarni ishod bili su tromjesečni titri opsonofagocitne aktivnosti (OPA), za koje se smatra su povezani s *in vivo* zaštitom od pneumokokne infekcije. U razdoblju od 1 mjeseca, ispitanici kojima je davan PCV13 imali su povišen OPA titar u komparaciji s ispitanicima koji su primali PPSV23, posebno za zajedničke serotipe između dva cjepiva. Pokazano je da se titri smanjuju nakon jednogodišnje postvakcinacije, iako su i dalje ostali viši od razine prevakcinacije.

U lipnju 2012., Savjetodavni odbor za imunizacijsku praksu (ACIP) je preporučio PCV13 za odrasle osobe koje su starije od 18 godina u uvjetima imunokompromitiranosti. Ova se preporuka uglavnom temeljila na randomiziranom kontroliranom ispitivanju iz 2010. godine koje je proučavalo sekundarnu prevenciju invazivne pneumokokne bolesti kod gotovo 500 ispitanika, od kojih je većina imala HIV. U ovoj su populaciji dvije doze PCV7 dovele do značajnog smanjenja stope rekurentne invazivne pneumokokne bolesti tijekom 5 godina.

Od kolovoza 2014., ACIP je preporučio rutinsku uporabu PCV13, u nizu s PPSV23, za sve bolesnike starije od 65 godina. Ispitivanje imunizacije protiv *S. pneumoniae* u odraslima (CAPiTA), provedeno između 2008. i 2010. g., randomiziralo je 85.000

nizozemskih ispitanika koji su stariji od 65 godina kako bi primili jednu dozu PCV13 ili placeba. Ispitanici nikada nisu bili cijepljeni i bili su imunokompetentni. Bitno je za naglasiti da je u skupini CAPiTA 12% ispitanika bilo pušač, a 10% je reklo da imaju dijagnozu kronične bolesti pluća. Oni su koristili serotipski dokaz pneumokoknog antigena u mokraći za razlikovanje infekcija kod cijepljenih i necijepljenih, uz dokazanu učinkovitost cijepljenja od 45%. Došlo je i do značajnog smanjenja stope invazivne pneumokokne bolesti i potvrđene neinvazivne pneumonije stečene u zajednici; naime, za invazivnu pneumokoknu bolest, učinkovitost cjepiva bila je 75% [23].

4.1.7. Trenutačne preporuke za pneumokokno cijepljenje

4.1.7.1. Preporuke za upotrebu PCV13 i PPSV23

Savjetodavni odbor za imunizaciju (ACIP) preporučuje uporabu PCV13 za svu djecu u dobi od 2 do 59 mjeseci i za djecu od 60 do 71 mjeseca s podležećim zdravstvenim stanjima koja povećavaju rizik od pneumokokne bolesti ili komplikacija (Tablica 1).

Djeca koja se nisu prethodno cijepila s PCV7 / PCV13

Preporuke ACIP-a za rutinsko cijepljenje PCV13 i rasporedi cijepljenja za dojenčad i djecu do 59 mjeseci, koja nisu primila prethodne doze PCV7 ili PCV13, jednake su onima koje su prethodno objavljene za PCV7. Konjugirano 13-valentno cjepivo bi se trebalo dati po rasporedu u od 4 doze u dobi od 2, 4, 6 mjeseci te zadnje između 12. i 15. mjeseca života.

Dojenčad starosti 2-6 mjeseci

Prvotni raspored cijepljena dojenčadi sastoji se od tri doze PCV13. Dojenčad koja prima prvu dozu u dobi ≤ 6 mjeseci trebala bi primati 3 doze PCV13 u razmacima od približno 8 tjedana (minimalni interval je 4 tjedna). Četvrta (tzv. „booster" doza) doza bi se trebala aplicirati između 12. i 15. mjeseca i najmanje 56 dana nakon treće doze (Tablica 2).

Novorođenčad bi trebalo započeti cijepiti u dobi od 2 mjeseca, iako se vrijeme davanja prve doza može pomaknuti i ranije, već u 6 tjednu života. Nedonoščad (tj. <37 tjedana trudnoće) koja su medicinski dovoljno stabilna za cijepljenje, PCV13 treba primijeniti u preporučenoj kronološkoj dobi istodobno s drugim rutinskim cijepljenjima.

Djeca starija od 7 mjeseci

Zdrava djeca u dobi između 7 i 59 mjeseci koja prethodno nisu bila cijepljena s PCV7 ili PCV13 trebala bi primiti 1-3 doze PCV13, ovisno o starosti kada bi cijepljenje trebalo započeti i postoje li osnovni medicinski uvjeti. Djeca u dobi od 24 do 71 mjeseca s podležećim zdravstvenim stanjima trebala bi dobiti 2 doze PCV13 (Tablica 2). Prekid rasporeda cijepljenja ne zahtijeva restituciju cijele serije ili dodavanje dodatnih doza.

Dojenčad starosti od 7 do 11 mjeseci

Preporučuju se tri doze. Prve 2 doze trebalo bi dati u intervalu od najmanje 28 dana između doza. Treću dozu treba primijeniti u dobi od 12 do 15 mjeseci, najmanje 56 dana nakon druge doze PCV13.

Djeca starosti od 12 do 23 mjeseca

Preporučuju se dvije doze, s razmakom od najmanje 56 dana između doza.

Djeca starija od 24 mjeseca

Zdrava djeca u dobi od 24 do 59 mjeseci koja do sada nisu primila cjepivo bi trebala bi primiti jednu dozu PCV13. Djeca starosti od 24 do 71 mjeseca s podležećim zdravstvenim stanjima (Tablica 1) i koja do tada nisu cijepljena trebala bi primiti 2 doze PCV13 u razmaku od najmanje 56 dana između doza.

4.1.7.1.1. Djeca prethodno cijepljena PCV7 ili PCV13

4.1.7.1.1.1. Nepotpuno cijepljenje protiv PCV7 / PCV13

Djeca starosti do 24 mjeseca

Dojenčad i djeca starija od 24 mjeseca koja su cijepljena sa jednom ili više doza PCV7 trebali bi dovršiti seriju cijepljenja s PCV13 (tablice 3 i 4).

Djeci staroj od 12 do 23 mjeseca koja su dane 3 doze PCV7 prije 12 mjeseci starosti preporučuje se primanje 1 doze PCV13, primijenjene najmanje 56 dana nakon najnovije doze PCV7 (tablice 3 i 4). Ova doza će predstavljati njihovu četvrtu i zadnju dozu PCV, dovršavajući seriju za serotipove u PCV7 i izazivajući imuni odgovor na šest dodatnih serotipova.

Što se tiče dodatnih doza PCV13 za djecu staru od 12 do 23 mjeseca koja su primila 2-3 doze PCV7 prije 12 mjeseci života i najmanje 1 dozu PCV13 u nakon 12 mjeseci života, one se ne preporučuju.

Djeca u dobi> 24 mjeseca

Slično prethodnim preporukama za uporabu PCV7, 1 doza PCV13 preporučuje se za svu zdravu djecu starosti od 24 do 59 mjeseci s nepotpunim rasporedom cijepljenja s PCV (PCV7 ili PCV13) prije 24. mjeseca (tablica 5).

Za djecu u dobi od 24 do 71 mjeseca s podležećim zdravstvenim stanjima koja su primila bilo koji nepotpun raspored od <3 doze PCV (PCV7 ili PCV13) prije dobi od 24 mjeseca, preporučuju se 2 doze PCV13 (tablica 5).

Za djecu s podležećim zdravstvenim stanjima koja su primila 3 doze PCV (PCV7 ili PCV13), preporučuje se jednokratna doza PCV13 u dobi od 71 mjeseca. Minimalni razmak između doza bi trebao biti 8 tjedana.

4.1.7.1.1.2. Potpuno cijepljenje s PCV7

Jedna dodatna doza PCV13 preporučuje se za svu djecu starosti od 14 do 59 mjeseci kojima su dane 4 doze PCV7 ili koja su primila drugu cjelovitu shemu PCV7 koja odgovara dobi.

Za djecu koja imaju osnovna zdravstvena stanja, preporučuje se jedna dodatna doza PCV13 kroz 71 mjesec. To uključuje djecu koja su ranije primila PPSV23. PCV13 bi trebalo aplicirati s odgodom od najmanje 56 dana nakon najnovije doze PCV7 ili PPSV23. To će predstavljati konačnu dozu PCV za ovu djecu (tablice 3 i 5).

Djeca starosti od 6 do 18 godina s određenim uvjetima visokog rizika

Jedna doza PCV13 je indicirana za primjenu za djecu starosti od 6-18 godina koja prethodno nisu primila PCV13 i kojima je povećan rizik od IPB-a zbog anatomske ili funkcionalne asplenije, uključujući anemija srpastih stanica, imunokompromitirajuća stanja kao što je HIV-infekcija, umjetna pužnica ili curenje cerebrospinalne tekućine, bez obzira o već primljenim PCV7 ili PPSV23 cjepivima. Ne preporučuje se rutinska uporaba PCV13 zdravoj djeci starijoj od 5 godina.

Primjena PPSV23 nakon PCV7 ili PCV13 među djecom starosti od 2 do 18 godina koja su u povećanom riziku od bolesti uzrokovanima s *S. pneumoniae*

Djeca starija od 2 godine s podležećim zdravstvenim stanjima (tablica 1) trebala bi primati PPSV23 nakon što završe sve preporučene doze PCV13. Ovoj djeci treba primijeniti 1 dozu PPSV23 u dobi ≥2 godine i najmanje 8 tjedana nakon najnovije doze PCV13 (tablica 6).

Djeca koja su ranije primila PPSV23 također bi trebala primati preporučene doze PCV13.

Djeca u dobi od 24 do 71 mjeseca s podležećim zdravstvenim stanjima koja su primila <3 doze PCV7 prije dobi od 24 mjeseca trebala bi primiti seriju od 2 doze PCV13 nakon čega predstoji 1 doza PPSV23 primijenjena ≥ 8 tjedana kasnije.

Djeca u dobi od 24 do 71 mjeseca s osnovnim zdravstvenim stanjima koja su primila bilo kakav nepotpun raspored od 3 doze PCV7 prije dobi od 24 mjeseca, trebala bi primiti 1 dozu PCV13, nakon čega slijedi 1 doza PPSV23 primijenjena ≥ 8 tjedana kasnije.

Kada se planira elektivna splenektomija, imunokompromitirajuća terapija ili ugradnja kohlearnog implantata, cijepljenje PCV13 i / ili PPSV23 trebalo bi završiti najmanje 2 tjedna prije operacije ili započinjanja terapije.

Revakcinacija PPSV23 među djecom s najvećim rizikom

Druga doza PPSV23 preporučuje se 5 godina nakon prve doze PPSV23 za djecu koja imaju anatomsku ili funkcionalnu aspleniju, uključujući bolest srpastih stanica, HIV infekciju ili neko drugo stanje s oslabljenim imunitetom (Tablica 6). Ne preporučuju se više od 2 doze PPSV23.

TABLICA 1. Podležeća zdravstvena stanja koja su indikacija za cijepljenje djece protiv *S. pneumoniae*	
Rizična skupina	**Stanje**
Djeca s urednom funkcijom imunosnog sustava	Kronična srčana bolest*
	Kronična plućna bolest†
	Šećerna bolest
	Curenje cerebrospinalne tekućine
	Umjetna pužnica
Djeca s funkcionalnim ili anatomskim nedostatkom slezene	Bolest srpastih stanica i druge hemoglobinopatije Urođeni ili stečeni nedostatak slezene ili difunkcija slezene
Djeca sa stanjima oslabljenog imunosnog sustava	Infekcija virusom humane imunodeficijencije
	Kronična bubrežna bolest i nefrotski sindrom
	Patološka stanja povezana s imunosupresivnom terapijom i/ili lijekovima, zračenjem uključujući maligne neoplazme, leukemije, limfome i Hodgkinovu bolest; ili transplantaciju solidnih organa
	Kongenitalne imunodeficijencije§

Izvor: Advisory Committee on Immunization Practices, 2010.

* Posebice cijanotične srčane greške i srčano zatajenje

† Uključujući astmu ako se liječi peroralnim kortikosteroidima u visokim dozama

§ ;Uključuje B-(humoralna) ili T-limfocitnu deficijenciju, deficijencije komplementa posebice deficijencije C1, C2, C3, i C4 ; i poremećaje fagocita (osim kronične granulomatoze)

TABLICA 2. Preporučeni raspored za 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (PCV13) kod prethodno necijepljene dojenčadi i djece po dobi prilikom prvog cijepljenja

Dob kod prve doze (mjeseci)	**Primarna PCV13 serija***	**PCV13 „booster" doza†**
2--6	3 doze	1 doza na 12-15 mjeseci
7--11	2 doze	1 doza na 12-15 mjeseci
12-23	2 doze	NP
24-59 u zdrave djece	1 doza	NP
24-71 u djece s određenim kroničnim bolestima ili imunokompromitirajućim stanjima§	2 doze	NP

Kratice: NP = nije primjenjivo

*.Minimalni interval između doza je 8 tjedana, osim za djecu cijepljenu u dobi <12 mjeseci, za koju je minimalni interval između doza 4 tjedna. Minimalna dob za primjenu prve doze je 6 tjedana

† Docjepljivanje, primjenjuje se najmanje 8 tjedana nakon prethodne doze,

§ Vidi tablicu 1.

TABLICA 3. Preporučeni raspored primjene doza 13- valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV13) za djecu u dobi <24 mjeseca po povijesti cijepljenja s PCV Savjetodavni odbor za imunizaciju, SAD, 2010

Dob (mjeseci)	**Povijest cijepljenja: ukupni broj PCV7 i/ili PCV13 doza primljenih do tada**	**Preporučeni raspored za PCV13***
2-6 mjeseci	0 doza	3 doze, u razmaku 8 tjedana; četvrta doza u dobi 12-15 mjeseci
	1 doza	2 doze, u razaku 8 tjedana ; četvrta doza u dobi 12-15 mjeseci
	2 doze	1 doza, 8 tjedna nakon zadnje doze; četvrta doza u dobi 12-15 mjeseci
7-11 mjeseci	0 doza	2 doze, u razmaku 8 tjedana; treća doza između 12 i 15 mjeseca
	1 ili 2 doze prije 7 mjeseca života	1 doza u dobi 7-11 mjeseci, s drugom dozom u dobi 12-15 mjeseci, najmanje 56 dana kasnije
12-23 mjeseca	0 doza	2 doze, sa najmanje 8 tjedana između njih
	1 doza prije 12 mjeseci života	2 doze, u razmaku ≥8 tjedana
	1 doza sa najmanje 12 mjeseci	1 doza, najmanje 56 dana nakon zadnje doze†
	2 odnosno 3 doze prije 12 mjeseci života	1 doza, najmanje 56 dana nakon zadnje doze†
	4 doze PCV7 ili druge sukladne dobi-cijeli raspored za PCV7	1 dodatna doza ≥8 tjedana nakon zadnje doze

Kratice: PCV7 = 7-valentno pneumokokno polisaharid-protein konjugirano cjepivo.

* Minimalni interval između doza je 8 tjedana osim za djecu cijepljenu u dobi <1 godine,za koje je minimalni interval između doza 4 tjedna

† Nije indicirana dodatna doza PCV13 za djecu u dobi 12-23 mjeseca koji su primili 2 ili 3 doze PCV7 prije dobi od 12 mjeseci i najmanje 1 dozu PCV13 u dobi ≥12 mjeseci.

TABLICA 4. Preporučeni prijelaz sa 7-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV7) na 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (PCV13) u rutinskom kalendaru cijepljenja kod dojenčadi i djece ovisno o broju prethodno primljenih doza PCV7

Dojenčad			**„Booster" doza[#]**	**Dodatna doza PCV13**
2 mjeseca	4 mjeseca	6 mjeseca	≥12 mjeseci*	14-59 mjeseci†
PCV7	PCV13	PCV13	PCV13	NP
PCV7	PCV7	PCV13	PCV13	NP
PCV7	PCV7	PCV7	PCV13	NP
PCV7	PCV7	PCV7	PCV7	PCV13

Kratice: NP = nije primjenjivo

* Nije indicirana dodatna doza PCV13 za djecu u dobi 12-23 mjeseca koji su primili 2 ili 3 doze PCV7 prije dobi od 12 mjeseci i najmanje 1 dozu PCV13 u dobi ≥12 mjeseci.

† Za djecu s podležećim bolestima (vidi tablicu 1), preporučuje se 1 dodatna doza PCV13 u dobi od 71 mjeseca.

TABLICA 5. Preporučeni raspored za primjenu 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV13) za djecu stariju od 24 mjeseca po povijesti PCV cijepljenja i dobi

Dob (mjeseci)	**Povijest cijepljenja: ukupni broj doza PCV7 i/ili PCV13 primijenjene prije dobi od 24 mjeseca**	**Preporučeni raspored za PCV13***
24-59 mjeseci kod zdrave djece	Nije cijepljeno ili nepotpuno cijepljeno	1 doza, najmanje 56 dana nakon zadnje doze
	4 doze PCV7 ili drugi raspored PCV7 prikladan za dob	1 dodatna doza, najmanje 56 dana nakon zadnje doze
24-71 mjeseci kod djece sa podležećim bolestima/ stanjima†	Nije cijepljeno ili nepotpuno cijepljeno s <3 doze	2 doze, prva doza ≥8 tjedana nakon zadnje doze i druga doza nakon ≥ 8 tjedana
	Nepotpuno cijepljeno s 3 doze	1 doza, ≥ 8 tjedana nakon zadnje doze
	4 doze PCV7 ili drugi raspored PCV7 prikladan za dob	1 doza, ≥ 8 tjedana nakon zadnje doze

Abbreviation: PCV7 = 7-valentno pneumokokno polisaharid-protein konjugirano cjepivo.

* Minimalni interval između doza je 8 tjedana. † Za popis stanja, vidi tablicu 1.

TABLICA 6. Raspored cijepljenja za 23-valentno polisaharidno cjepivo (PPSV23) nakon 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV13) za djecu stariju od 2 godine sa podležećim zdravstvenim stanjima

Skupina	**Raspored za PPSV23**	**Revakcinacija sa PPSV23**
Djeca koja su imunokompromitirana, imaju bolest srpastih stanica, ili funkcionalnu ili anatomsku aspleniju	1 doza PPSV23 primijenjena u dobi od najmanje 2 godine i najmanje 56 dana nakon zadnje indicirane doze PCV13	1 doza 60 mjeseci nakon prve doze PPSV23
Imunokompetentna djeca s kroničnim bolestima*	1 doza PPSV23 primijenjena u dobi ≥2 godine i ≥8 tjedana nakon zadnje indicirane doze PCV13	Ne preporuča se

* Kronično zatajenje srca, kronična plućna bolest, šećerna bolest, curenje cerebrospinalne tekućine, ili umjetna pužnica.

4.1.7.2. Populacija odraslih

Mnogi će ljudi primiti pneumokokno cijepljenje u nekom trenutku kao odrasla osoba (dob od 19 godina ili starija), što zahtijeva složeniji algoritam koji će biti razmotren u nastavku, ali u slučaju necijepljenih pojedinaca, raspored cjepiva se određuje ovisno o dobi i komorbidnim stanjima.

Kao i kod pedijatrijske populacije, postoje i komorbidna stanja koja povećavaju rizik od pneumokokne infekcije kod odraslih i utječu na preporuke za cijepljenje u dobi između 19 i 65 godina. Oni s inače očuvanim imunitetom, ali s visokorizičnim komorbidnim stanjima, trebali bi dobiti dozu PPSV23 što je prije moguće. Značajno je da to uključuje aktivne pušače, bez obzira na prisutnost plućne bolesti. Njihov bi raspored cjepiva slijedio taj kod odrasle populacije.

Oni s imunokompromitirajućim stanjima, kao što su stečena ili funkcionalna asplenija, urođena ili stečena imunosupresija, kronično bubrežno zatajenje, nefrotski sindrom ili malignitet, također bi trebali prvo primiti PCV13, nakon čega slijedi PPSV23 osam tjedana kasnije, ali trebali bi dobiti i drugi PPSV23 pet godina nakon početne doze PPSV23. Još jednom, ako je prvi davan PPSV23, PCV13 se može davati još godinu dana nakon početnog PSV23, s tim da se drugi PPSV23 i dalje odaje pet godina nakon početnog cijepljenja. Svi bi pojedinci trebali primiti dodatnu dozu PPSV23 u dobi od 65 godina, pod uvjetom da je prošlo pet godina od posljednje doze. Imunokompetentne osobe s kohlearnim implantatima ili curenjem cerebrospinalne tekućine slijede sličnu shemu.

Inače, osobe koje nisu cijepljene trebale bi primiti jednu dozu PCV13 cjepiva u dobi od 65 godina (ili stariji, ako nije prethodno provedeno cijepljenje), nakon čega dolazi jedna doza PPSV23 cjepiva 6 do 12 mjeseci kasnije. Minimalni interval između dva cjepiva trebao bi biti 8 tjedana, a PPSV23 cjepivo može se davati više od 12 mjeseci nakon intervala od 6 do 12 mjeseci. Međutim, mnogi će pojedinci već u odrasloj dobi primiti jednu, ako ne i više, doza PPSV23. U ovom slučaju, vremenski raspored i redoslijed PCV13 i bilo koji naredni PPSV23 moraju biti pažljivije raspoređeni [23].

5. ULOGA MEDICINSKE SESTRE

Da bi se postigli najbolji mogući rezultati kod cjepiva, medicinska sestra/tehničar mora pažljivo slijedite preporuke za skladištenje, rukovanje i primjenu koje se nalaze u svakom pakiranju svakog cjepiva. Nastavno na navedeno uloge medicinske sestre su:

- Pažljivo odabrati i koristiti odgovarajuće jedinice za skladištenje cjepiva za pohranu cjepiva.
- Imati pravilno kalibriran termometar ili uređaj za bilježenje temperature unutar svakog odjeljka za odlaganje.
- Čuvati pneumokokna cjepiva u hladnjaku između 2 °C i 8 °C.
- Ne zamrzavati cjepivo ili razrjeđivače, niti izlagati temperaturama smrzavanja.
- Spremiti pneumokokna cjepiva u originalnu ambalažu.
- Odbaciti bočice i šprice s cjepivom nakon primjene odgovarajućim postupkom za zbrinjavanje medicinskog otpada.
- Provjeriti cjepiva po isporuci i pratite temperature u hladnjaku 2 puta dnevno te o tome voditi evidenciju.
- Nakon svake smjene provjeriti ispravnost hladnjaka.
- Ako se pojave pogreške u skladištenju i primjeni cjepiva, odmah poduzeti korektivne mjere kako bi se spriječilo da se više ne ponove.
- Nikada ne primjenjivati cjepivo nakon datuma isteka.
- Cjepiva primjenjivati u propisanim vremenskim rokovima nakon rekonstitucije.
- Pričekati da se vakcine uvuku u štrcaljke neposredno prije primjene.
- Nikada ne miješati cjepiva u istoj štrcaljki, osim ako to nije posebno odobreno.
- Podatke o cjepivu i primjeni, uključujući broj serije i mjesta ubrizgavanja, upisati u bolesnikovu evidenciju.
- Ne koristiti pneumokokno cjepivo nakon što je istekao rok valjanosti.
- Prije primjene vizualno pregledati cjepivo na čestice i / ili promjenu boje. Ako postoje ovi uvjeti, cjepivo se ne koristi.
- Prije upotrebe cjepiva zagrijati do sobne temperature.
- Komunicirati o prednostima i rizicima cjepiva. Iako se može učiniti nekoliko stvari kako bismo cjepiva učinili što sigurnijim i učinkovitijim, podjednako je važno pružanje informacija pacijentima ili roditeljima/skrbnicima o cjepivima i imunizaciji te njihovim prednostima za dijete. Medicinska sestra/tehničar može koristiti materijale

poput brošura, videozapisa i kompleta resursa za pomoći u komunikaciji s pacijentima ili roditeljima o prednostima i rizicima cjepiva [31].

5.1. Mjesto uboda pneumokoknog cjepiva

Polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka (PPSV23) se primjenjuje intramuskularno ili subkutano dok se pneumokokno konjugirano cjepivo (PCV13) primjenjuje intramuskularno.

Poželjno mjesto za dojenčad i malu djecu je mišić vastus lateralis u anterolateralnom dijelu bedara. Preporučeno mjesto primjene cjepiva starijoj djeci i odraslima je deltoidni mišić. Koristite duljinu igle koja odgovara dobi i veličini osobe koja prima cjepivo [31].

5.2. Broj i vrijeme doze

Cjepivo PCV13 je namijenjeno za cijepljenje sve djece mlađe od 2 godine života. Primarna serija sastoji se od 3 doze rutinski dane u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci. Prvu dozu možete aplicirati već u dobi od 6 tjedana. CDC preporučuje četvrtu ('booster') dozu u dobi od 12 do 15 mjeseci. Za djecu koja su cijepljena u dobi mlađoj od 12 mjeseci, minimalni interval između doza je 4 tjedna. Odvojene doze dane u dobi od 12 mjeseci i starije najmanje 8 tjedana. Broj i vrijeme doze za stariju djecu i odrasle ovise o medicinskim indikacijama, prethodnom pneumokoknom cijepljenju i dobi. Bočice s cjepivom se ne otvaraju do trenutka primjene.

Nikada se ne primjenjuje PCV13 i PPSV23 tijekom istog posjeta pacijenta. Ako pacijentu trebaju oba cjepiva, prvo biste trebali davati PCV13, a potom PPSV23 u drugom posjetu. Interval između primjena ovisi o dobi pacijenta, indikacijama za davanje i cjepivo koje prvo primijenite [31].

5.3. Vremenski raspored i razmak

Vremenski raspon i razmak doza cjepiva dva su od najvažnijih pitanja odgovarajuće uporabe cjepiva. Da biste osigurali optimalne rezultate svake imunizacije, medicinska sestra/tehničar mora slijediti trenutno preporučene sheme imunizacije za djecu, adolescente i

odrasle. Davanje svih potrebnih cjepiva u preporučenoj dobi, čak i ako to znači davanje više doza tijekom istog posjeta, važno je jer povećava vjerojatnost da će djeca biti u potpunosti imunizirana kako je preporučeno. Studije su pokazale da su cjepiva podjednako učinkovita ako se primjenjuju zasebno kao i pojedinačno te ne predstavljaju veći rizik od štetnih nuspojava. Korištenje kombiniranog cjepiva općenito je poželjno u odnosu na odvojene injekcije njegovih pojedinačnih ekvivalentnih cjepiva. Razmatranja trebaju uključivati procjenu davatelja usluga, sklonost pacijenata i potencijal štetnih događaja. Davanje zasebnih cjepiva kada su dostupne kombinacije, uzrokuje veću nelagodu za pacijenta [31].

5.4. Kontraindikacije i mjere opreza

Kontraindikacije i mjere predostrožnosti za cijepljenje ukazuju na to kada se cjepiva ne trebaju davati. Kontraindikacija je stanje kod pacijenta koje povećava mogućnost ozbiljne nuspojave. Cjepivo se općenito ne smije primjenjivati kada postoje kontraindikacije. Mjera opreza je stanje kod pacijenta koje može povećati mogućnost ozbiljne nuspojave ili učiniti cjepivo manje učinkovitim. Cijepljenje se obično odgađa kada postoji mjera opreza. No mogu se pojaviti situacije kada koristi od cijepljenja nadmašuju rizik nuspojave, a davatelj se može odlučiti cijepiti pacijenta. Većina mjera opreza i neke kontraindikacije privremene su i cjepivo se može dati kasnije. Jedan ključni korak za sprečavanje ozbiljnih nuspojava na cjepiva je provjera kontraindikacija i mjera opreza. Svaki davatelj koji primjenjuje cjepiva trebao bi pregledati svakog pacijenta prije davanja doze cjepiva.

Mnoga se stanja često neprimjereno smatraju kontraindikacijama za cijepljenje, poput:

- Blaga akutna bolest (npr. proljev i manje bolesti gornjeg dišnog trakta, uključujući otitis) sa ili bez niske temperature
- Blage do umjerene lokalne reakcije i / ili niska razina ili umjerena groznica nakon prethodne doze cjepiva
- Trenutna antimikrobna terapija
- Konvalescentna faza bolesti
- Nedavna izloženost zaraznoj bolesti
- Prijevremeno rođenje
- Dojenje

5.5. Nuspojave cjepiva

Većina ljudi nakon imunizacije nema nuspojava ili su iste samo blage. Blage nuspojave mogu uključivati bol, oticanje ili crvenilo na mjestu ubrizgavanja ili blagu temperaturu. Teške nuspojave, poput teških alergijskih reakcija nakon cijepljenja su izuzetno rijetke. Međutim, svaki zdravstveni djelatnik koji primjenjuje cjepiva trebao bi imati uspostavljene postupke za hitnu njegu osobe koja doživi anafilaktičku reakciju.

Epinefrin i oprema za održavanje dišnog puta trebaju biti dostupni za neposrednu upotrebu. Svi davatelji cjepiva trebaju biti upoznati s algoritmom za hitne slučajeve i trebali bi biti uvježbani u kardiopulmonalnoj reanimaciji. Većina ljudi koji dobiju cjepivo protiv pneumokoka nemaju ozbiljnih problema s tim. Uz bilo koji lijek, uključujući cjepiva, postoji vjerojatnost nuspojava; ipak, one su obično blage i nestaju samostalno u roku od nekoliko dana, a samo ponekad su moguće ozbiljnije reakcije.

Blagi problemi nakon pneumokoknog konjugiranog cijepljenja mogu uključivati:

- Reakcije na mjestu uboda
- Crvenilo
- Oteklina
- Bol ili nježnost
- Vrućica
- Gubitak apetita
- Nestrpljivost (razdražljivost)
- Osjećaj umora
- Glavobolja
- Zimica

Mala djeca koja istodobno s inaktiviranim cjepivom protiv gripe dobivaju pneumokokno konjugirano cjepivo mogu biti izložena povećanom riziku od napadaja uzrokovanih groznicom.

Blagi problemi nakon pneumokoknog polisaharidnog cijepljenja obično nestaju u roku od dva dana ako se pojave, a mogu uključivati:

- Reakcije na mjestu uboda
- Crvenilo

- Bol
- Vrućica
- Bolovi u mišićima

Problemi koji bi se mogli dogoditi nakon uzimanja bilo kojeg ubrizgavanog cjepiva:

- Ljudi se ponekad onesvijeste nakon medicinskog postupka, uključujući cijepljenje; sjediti ili ležati oko 15 minuta može pomoći u sprečavanju nesvijesti i ozljeda uzrokovanih padom
- Vrtoglavica
- Iznenadna promjena vida
- Zujanje u ušima
- Neki ljudi dobivaju jaku bol u ramenu i imaju poteškoće s pomicanjem ruke tamo gdje je bilo mjesto uboda. To se događa vrlo rijetko.
- Bilo koji lijek može izazvati ozbiljnu alergijsku reakciju. Takve reakcije cjepiva su vrlo rijetke, procjenjuju se na oko 1 od milijun doza. Te vrste reakcija dogodile bi se u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon cijepljenja.
- Kao i kod bilo kojeg lijeka, postoji vrlo mala šansa da uzrokuje ozbiljnu ozljedu ili smrt [31].

6. ZAKLJUČAK

U novije vrijeme dokazana je tvrdnja da je cijepljenje najefikasniji preventivni program, no ta se tvrdnja često preispituje. Stručnjaci savjetuju suzbijanje u vidu cijepljenja protiv pneumokoka iz razloga što se cijepljenje pokazalo kao vrlo efikasno u zaustavljanju pneumokoknih bolesti. Potrebno je nastaviti s izvršavanjem programa cijepljenja. Kako bi bili ostvareni najbolji mogući rezultati kod cijepljenja, medicinska sestra/tehničar mora pažljivo slijedite preporuke za skladištenje, rukovanje i primjenu svakog cjepiva, posjedovati osnovna znanja i vještine i svakodnevno ih nadograđivati. Prilikom svake primjene lijeka potrebno je da se medicinska sestra/tehničar pridržava određenih pravila, bude stručna i svjesna svoje odgovornosti. Razmjena iskustava također može unaprijediti kliničku praksu. Roditelji bi trebali biti svjesni rizika i koristi cijepljenja.

Kako predškolska dob djeteta bilježi specifične rizike povećane pojavnosti upale dišnih puteva, veću podložnost potencijalnim izvorima zaraze na koje su djeca manje otporna, a cijepljenje znatno smanjuje i učestalost upala pluća, smatram opravdanim uvođenje cijepljenja protiv pneumokoka u obavezni kalendar cijepljenja djece.

7. LITERATURA

1. Bralić I. i sur. Cijepljenje i cjepiva. Medicinska naklada, Zagreb, 2017.
2. Whitney CG, Zhou F, Singleton J, Schuchat A, Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994-2013, MMWR Morbidity Mortal; Weekly Report, 2014., str. 352-355.
3. Metcalf CJE, Ferrari M, Graham AL, Grenfell BT, Understanding Herd Immunity, Trends in Immunology, 2015., str. 753-755.
4. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide, Clinical Infectious Disease, 2011., str. 911-916.
5. Moran NE, Gainotti S, Petrini C, From compulsory to voluntary immunisation: Italy's National Vaccination Plan (2005-7) and the ethical and organisational challenges facing public health policy-makers across Europe, J Med Ethics, 2008., str. 669-674.
6. Dejonghe P, Parkinson B, Benefits and costs of vaccination, Vaccine, 1992., str. 936-939.
7. Riedel S, Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination, Proc (Bayl Univ Med Cent), 2005., str. 21-25.
8. Plotkin S, History of vaccination, Proceedings of the National Academy of Science od USA, 2014., str. 12283-122877.
9. Greenwood B. Doprinos cijepljenja globalnom zdravlju: prošlost, sadašnjost i budućnost. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci . 2014. 369 (1645): 20.130.433. Objavljeno 2014. 12. svibnja. Doi: 10.1098 / rstb.2013.0433
10. Siegrist CA, Vaccine immunology, U: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Vaccines, 6. izdanje, Philadelphia: Sounders, 2012., str. 14-32.
11. Baxter D, Active and passive immunity, Vaccine types, excipients and licensing, Occupational Medicine 2007., str. 552-556.
12. Ropac D. I suradnici: Epidemiologija zaraznih bolesti, Zagreb, Medicinska naklada, 2003.
13. Gagro A, Monovakcine ili kombinirana cjepiva - imunološki aspekti, U: Bralić I, Novi izazovi u prevenciji bolesti dječje dobi: cijepljenje i cjepiva, probir razvojnog poremećaja kuka,1. izdanje, Zagreb, Medicinska naklada, 2016., str. 83-93.
14. Ellis RW, Development of combination vaccines, Vaccine, 1999., str. 1635-1642.

15. https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/07/TROGODI%C5%A0NJI-PROGRAM-OBVEZNOG-CIJEPLJENJA.pdf, dostupno 10.07.2020.
16. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/should-not-vacc.html, dostupno 10.07.2020.
17. Smith M, Vaccine Safety: Medical Contraindications, Myths, and Risk Communication, Pediatr Rev, 2015., str. 227-238.
18. https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Nuspojave-cijepljenja-u-Republici-Hrvatskoj-u-2018.-godini.pdf, dostupno 28.06.2020.
19. Bralić I. Cijepljenje: najuspješniji preventivni program, Paediatr Croat. 2016.
20. Kaić B, Višekruna-Vučina V, Nemeth-Blažević T, Program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj, U: Bralić I, Novi izazovi u prevenciji bolesti dječje dobi: cijepljenje i cjepiva, probir razvojnog poremećaja kuka, 1. izdanje, Zagreb, Medicinska
21. Mardešić i suradnici: Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb, 2016.
22. Barić J. Utjecaj medija i društva na odluku roditelja o cijepljenju djece [diplomski rad]. Varaždin: Sveučilište Sjever; 2019.
23. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD, Pneumococcal Vaccination Strategies, An Update and Perspective, Ann Am Thorac Soc, 2016., str. 933-944.
24. Chao Y, Marks LR, Pettigrew MM, Hakansson AP. Formiranje i disperzija biofilma Streptococcus pneumoniae tijekom kolonizacije i bolesti. Mikrobiol s prednjim stanicama; 2015.
25. Kalenić S, Medicinska mikrobiologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2013.
26. Markovinović L, Klinička slika invazivne pneumokokne bolesti u djece, Paediatr Croat, 2011., str. 81-90.
27. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Shöenwald S, Infektologija, Profil International, Zagreb, 2006.
28. Masomian M, Ahmad Z, Gew LT, Poh CL. Development of Next Generation Streptococcus pneumoniae Vaccines Conferring Broad Protection. Vaccines ;2020.
29. Kim GL, Seon SH, Rhee DK. Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine. Arch Pharm Res ;2017.
30. Briles DE, Paton JC, Mukerji R, Swiatlo E, Crain JJ. 2019. Pneumococcal Vaccines, Microbiol Spectrum 7;2018.
31. Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent

pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices 2010.

Sveučilište Sjever

SVEUČILIŠTE SJEVER

IZJAVA O AUTORSTVU
I
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, KATARINA MALARIĆ *(ime i prezime)* pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (*obrisati nepotrebno*) rada pod naslovom OPRAVDANOST UVOĐENJA CJEPIVA PROTIV PNEUMOKOKA U OBAVEZNI KALENDAR CIJEPLJENJA DJECE *(upisati naslov)* te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)
Katarina Malarić
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnost i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, KATARINA MALARIĆ *(ime i prezime)* neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (*obrisati nepotrebno*) rada pod naslovom OPRAVDANOST UVOĐENJA CJEPIVA PROTIV PNEUMOKOKA U OBAVEZNI KALENDAR CIJEPLJENJA DJECE *(upisati naslov)* čiji sam autor/ica.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)
KATARINA MALARIĆ
(vlastoručni potpis)