

## Pneumococcus-fertőzések és megelőzésük: vakcinációs up-date reumatológiai autoimmun kórképekben\*

Rákóczi Éva dr.<sup>1,2</sup>, Várkonyi István dr.<sup>1</sup>, Szekanecz Zoltán dr.<sup>2</sup>

1 Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet

2 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

A *Streptococcus pneumoniae* vezető kóroki tényező a területen szerzett, és gyakori a kórházi pneumoniákban. Az invazív pneumococcus-fertőzések halálzási aránya magas. A fertőzésekre kifejezetten hajlamosak az immunzuprimáltak, ezen belül az autoimmun reumatológiai betegségben szenvedők. A fertőzés-szel szemben védetség alakítható ki, ha a betegek megfelelő védőoltásban részesülnek. A 2013. júliusban megszületett nemzetközi ajánlás alapján a Prevenar 13-védőoltás használatát a teljes felnőtt korosztályra kiterjesztették. Az oltás konjugált jellege miatt elsőként választandó a pneumococcus-oltás naiv betegeknél, és ajánlott a korábban polisacharid-vakcinával oltott betegeknél is. A speciális immunhiányos autoimmun reumatológiai betegcsoport oltása kiemelt fontosságú, ezen belül az oltás átgondolt beillesztése szükséges az immunzupresszív kezelések miatt. Az összefoglaló a nemzetközi és a magyar oltási ajánlásokra építkezve nyújt segítséget a célzott betegcsoporttal foglalkozó orvosok számára.

**KULCSSZAVAK:** konjugált oltás, szerotípus, invazív pneumococcus-fertőzés, pneumonia

### Bevezetés

A *Streptococcus pneumoniae* baktérium élettörténetét az *I. táblázat* mutatja be [1]. A kórokozó első leírásától az oltás bevezetéséig csaknem 100 év telt el. Mit mond a nemzetközi, és mit ajánl a magyar szakirodalom a pneumococcus-oltásra vonatkozóan? Tudjuk-e 2013-ban, hogyan kell alkalmazni az oltást egyes betegcsoportokban? Tisztában vagyunk-e az oltás fontosságával az általunk gondozott betegcsoportban? Mi a helyzet a reumatológiai autoimmun kórképekkel? Adható-e mindenkinek az oltás? Kell-e adni mindenkinek az oltást? Mikor oltunk? Kitesszük-e betegeinket valamilyen veszélynek, ha beoltjuk őket? Ezekre a kérdésekre válaszol a cikk a legfrissebb evidenciák alapján.

### A kórokozó és fertőzések világszerte

A *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) Gram-pozitív baktérium, mely invazív és nem invazív fertőzéseket okoz. Az invazív fertőzések formái a szepszémia, a pneumonia és a meningitis, a nem invazív fertőzések közé tartozik az otitis media, sinusitis, bronchitis és a pneumonia. Pneumococcus pneumonia előfordulhat invazív és nem invazív módon is, a területen szerzett pneumoniákban ez a leggyakoribb kórokozó [2]. A pneumococcus-fertőzés

**PNEUMOCOCCAL INFECTIONS AND PREVENTION: VACCINATION UPDATE FOR RHEUMATOLOGICAL AUTOIMMUNE DISEASES**

*Streptococcus pneumoniae* is the leading cause of the community acquired pneumonias. The mortality rate of invasive pneumococcal infections is high. Immunosuppressed patients suffering from autoimmune rheumatological diseases have a high risk for acquiring these infections. Protection against infection can be improved with vaccination. In July 2013 Prevenar 13 vaccine was approved for adults of all age. Because it is in conjugated form, this vaccine is the recommended choice for use in pneumococcal vaccine naive patients, and also is suggested for previously vaccinated patients with polysaccharide vaccine as well. Vaccination in the autoimmune rheumatological diseases is very important, and needs deliberate scheduling to coordinate with the immunosuppressive therapy.

This article, based on international and national vaccine guidelines can provide a current review for specialists who are taking care of these patients.

**KEYWORDS:** Conjugated vaccine, Serotypes, Invasive pneumococcal infections, Pneumonia

az oltással megelőzhető fertőző betegségek között minden életkorban vezető halálok, becslések szerint évente közel 1,6 millió ember halálát okozza. Az infekció előfordulása földrajzi területenként, életkoronként változó (kiemelten érintettek az 1 éven aluliak és az idősebb korosztály), társuló krónikus betegségben szenvedők, valamint sérült immunitású betegek hajlamosabbak a fertőzésre. Az Egészségügyi Világszervezet becslése alapján a kórokozó évi előfordulása 10–100 eset/100 000 fő. Az USA-ban 2010-ben az egyévesnél fiatalabb csecsemőkben 34,2/100 000, a 65 évnél idősebbekben 36,4/100 000 volt az invazív fertőzések előfordulási aránya, szemben a 18–34 éves korosztállyal, ahol ez az előfordulás csak 3,4/100 000. A 18–64 éves malignus haematológiai betegségben szenvedők esetében ez a szám 186/100 000 volt. A 2010-es adatok alapján az összes beteget figyelembe véve a leggyakrabban előforduló invazív kórkép (összes eset 70,3%-a) a pneumonia volt.

Az Európai Unióban és az Egyesült Gazdasági Társaságok (EU/EGT) országaiban 5,22/100 000 invazív pneumococcus-fertőzés fordult elő 2010-ben, a 2009-es adatokhoz viszonyítva növekedés volt látható. A legmagasabb előfordulást Belgiumból (17,08/100 000), Dániából (17,35/100 000), Finnországból (15,62/100 000) és Svédországból (15,59/100 000) jelentették [3].

\* A közlemény megjelenését a Pfizer Kft. támogatta.

Dátum	Esemény
1881	Pasteur először izolálja a kórokozót emberi nyálmintából
1883	Friedlander és Talamon összefüggést talál a kórokozó és a lobáris pneumonia között
1911	Megindulnak a vakcinafejlesztési kutatások
1915–1945	Leírásra kerül a kórokozó kémiai struktúrája és a kapszuláris poliszacharid antigenitása, a bakteriális poliszacharid virulenciája egyes betegségekben 1940-ben már több mint 80 szerotípust ismernek (jelenleg 93 ismert).
1977	Az első pneumococcus elleni, 14 szerotípust tartalmazó poliszacharid-vakcina bevezetése az USA-ban
1983	A 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid-vakcina bevezetése
2000	Az első, 7 szerotípust tartalmazó konjugált vakcina bevezetése
2010	Prevenar 13 konjugált vakcina bevezetése 6 hetestől 71 hónapos korig
2011. december	Prevenar 13 az 50 éves életkor feletti alkalmazása
2012. június	ACIP-ajánlás a Prevenar 13 alkalmazására immunszuprimált felnőttekben, és a 23 szerotípusú poliszacharid vakcina illesztése a konjugált oltáshoz
2013. január	FDA kiterjeszti a Prevenar 13-oltást 6–17 évesek körére
2013. július	<b>Nemzetközi evidencia és EMEA-ajánlás a Prevenar 13-oltás minden korosztályra történő kiterjesztésére</b>

A táblázat időrendi sorrendben követi a baktérium felfedezésének állomásait és az ellene kifejlesztett vakcinák kronológiáját

Rövidítések: ACIP, Amerikai Immunizációs Tanácsadó Bizottság; EMEA, Európai Gyógyszerészeti Hivatal; FDA, Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatóság

### I. táblázat. A *Streptococcus pneumoniae* kórokozó és a vakcinák idővonala

#### A pneumococcus és szerotípusainak jelentősége

A pneumococcus baktériumnak 93 tok poliszacharid szerotípus-antigénje ismert.

A szerotípusok többek között a baktérium virulenciájáért felelősek. A legtöbb szerotípus okozhat fertőzést, azonban az invazív fertőzések 90%-ában 27 gyakori szerotípus mutatható ki [4]. A szerotípus-eloszlás életkoronként, földrajzi területenként változó. Jelenleg is forrongó téma a szakirodalomban, mely szerotípusok tehetők felelőssé a súlyos invazív fertőzésekért. A szerotípus-dominancia hullámzó, számos tényező (vakcinációs programok, növekvő antibiotikum-felhasználás, az immunhiányos populáció életkori növekedése) befolyásolja változását. A szakirodalomban nincsenek elérhető adatok arról, hogy a szekunder immunhiányos betegekben vannak-e alarmizáló szerotípusok, amelyek súlyosabb lefolyású pneumococcus-fertőzést hoznak létre. 2010-ben az EU/EGT országaiban a 10 leggyakoribb szerotípus a 19A, 1, 7F, 3, 14, 22F, 8, 4, 12F és a 19F voltak előfordulási arányuk sorrendjében, melyek az összes izolált szerotípus 60%-át tették ki [5]. A vakcinafejlesztés során ezek a szerotípusok jelentik a fő támadáspontot, melyekkel szemben a védőoltás után a szervezet bizonyos fokú védettségre tesz szert.

#### Invazív pneumococcus-fertőzések, szerotípus-megoszlások Magyarországon

A nemzetközi regiszterben Magyarországon mindössze 1,06/100 000 invazív fertőzés előfordulást jelentettek 2010-ben, ez az adat azonban nem tükrözi a valódi előfordulási arányt, az esetek aluljelentettek [6]. Az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) 2008 szeptemberétől indította el a „*Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív megbetegedések (IPD)” hazai adatgyűjtési rendszerét, 2012-ben az összes magyar (140) kórházból 67 kórház laboratóriuma küldött be rendszeresen mintákat. A szerotípuskövető szolgálat azért is fontos, mert a vakcina-specifikus szerotípusok előfordulása, számának változása a vakcina hatékonyságát méri. Az adatok értékelését a

Prevenar 13 magyar gyermekkorai oltás bevezetéséhez igazították.

A feldolgozott adatok alapján igazolódott, hogy 2008–2012-ig az invazív fertőzést okozó vakcina szerotípusok száma csökkent, a 2008-ban észlelt 79%-os lefedettség 2012-re 64%-ra módosult, azaz a Prevenar 13 magyarországi bevezetése után a szerotípus specifikus invazív fertőzések száma csökkent a teljes populációra vonatkozóan [7].

#### Pneumococcus-infekciók reumatológiai kórképekben

Az autoimmun reumatológiai betegek fertőzéses megbetegedései és a fertőzések okozta halálzási arány magasabb az átlagpopulációnál. A fertőzések gyakoriságának háttér részben a szervezet eltérő viselkedésű immunrendszerével, részben az immunszuppresszív szerek hatásaival magyarázhatók.

*Rheumatoid arthritisben* a légúti infekciók okozta halálzás 2–5-ször gyakoribb, mint az életkorhoz és nemhez igazított átlagpopulációban. Az infekciók súlyossága miatt a kórházi felvételek száma kétszeres a normál populációhoz viszonyítva [8, 9].

*Szisztémás lupus erythematosusban (SLE)* az egyik leggyakoribb halál a fertőzés. Ebben a betegcsoportban egy fertőzés annyi beteg halálát okozza, mint maga az aktív betegség, és a halálzások egyharmadért tehető felelőssé. A fertőzésre hajlamosító immunológiai változások a csökkent immunglobulin- és komplement-szintekkel, funkcionális aspleniával magyarázhatók. Ezeknél a betegeknél a kórokozó főként epiglottitist, pneumóniát és szepszist okozhat [10, 11, 12]. A betegség fellángolása fokozza a fertőzésre való hajlamot [13, 14, 15].

*Súlyos vasculitisekben* is a fertőzések okozzák a betegek egyharmadának halálát.

#### Immunszuppresszív szerek és infekciók

Az immunszuppresszív-terápia tagjai eltérő modulációs hatásaik alapján eltérő fertőzések megjelenését okozhatják. Az

immunszuppresszív kezelések alatt általában a leggyakoribb fertőző ágensek jönnek szóba, a szokatlan opportunistá fertőzések ritkábbak [9].

A DMARD-kezelés egyes adatok alapján nem függ össze fokozottabb fertőzéshajlammal, kivéve a leflunomidot, ami pneumoniára hajlamosít. SLE-ban a cyclophosphamid-kezelés mellett is magasabb a fertőzések száma [16].

A szteroid használata független rizikótényező fertőzések megjelenésére. Alkalmazása során csökken a neutrophilek migrációja, a chemotaxis, romlik a phagocytafunkció és az intracelluláris killing [17, 18, 19]. A szérum-immunglobulinok szintje a szteroid alkalmazásának 3–5. napján lecsökken. Bizonyított, hogy a szteroid hosszú távú alkalmazása akár kis dózis (<5 mg/nap) esetén is nagyobb fertőzéshajlomot jelent [20].

### A pneumococcus vakcinák

A kórokozót 1881-ben Pasteur izolálta először, majd 100 évvel később, 1977-ben vezették be az első vakcinát az USA-ban. A kórokozóval szemben napjainkig két típusú vakcinát fejlesztettek ki, poliszacharid és fehérjével konjugált formát. Az első volt a poliszacharid típusú oltóanyag, ami tisztított kapszuláris poliszacharidokat tartalmaz. Az oltóanyagban lévő tok poliszacharidok, tekintve, hogy nem fehérjekonjugáltak, csak B-sejt-aktivációt tudnak létrehozni, majd ezek a sejtek plazmasejtté differenciálódnak és immunglobulint termelnek. A T-sejt-független immunválasz során hosszú életű memóriasejtek nem képződnek, immunogenitásuk gyengébb. A plazmasejtek élettartama 2–4 év, és az oltóanyagban lévő antigénnel való ismételt találkozás (újraoltás=boosterelés) sem hoz létre tartós immunválaszt.

A tartós immunitás elősegítése, megfelelő immunogenitás kialakítása érdekében az antigén módosítására, azaz T-sejt-dependenssé alakítására van szükség. Az antigén felismerésében részt vevő T-sejtek B-sejtekkel történő kölcsönhatása, valamint a T-sejtek által termelt citokines hatására szaporodó B-sejtek differenciálódása együttesen memóriasejtek kialakulásához vezet, ami a tartós immunválaszt biztosítja.

Az oltóanyagban lévő poliszacharid-antigént úgy lehet T-sejt-dependenssé alakítani, hogy fehérjéhez kapcsoljuk [21]. A Prevenar 13 fehérjéhez kötött konjugált, 13 szerotípust tartalmazó vakcina jobb immunogenitású, mint a poliszacharid-vakcina, annak ellenére, hogy ez utóbbi 23 szerotípust tartalmaz. A magasabb immunogenitású Prevenar 13-vakcina T-sejt-függő immunválaszt képes indukálni, emiatt megfelelő immunmemóriát tud kialakítani, boosterelhető [1]. A gyermekkorban bevezetett oltások kihatással vannak a felnőttkorban előforduló fertőzések megjelenésére is, ez az úgynevezett „nyájimunitás”, azaz minél magasabb a populációban az átoltottsági arány, annál nagyobb az egyén védelme a fertőzésekkel szemben [22]. A védelem másik sarokköve a fokozottan veszélyeztetett betegcsoportok oltása. Az oltás megelőzi a betegséget. Az autoimmun betegekben az infekció és a betegség fellángolásának elkülönítése nem mindig egyszerű. A fertőzések larvált, sokszor alattomos megjelenési formája miatt az adekvát kezelés késbet.

### Nemzetközi oltási ajánlás

A védőoltási naptárak országonként eltérők, nem egységesek pneumococcus-oltásra vonatkozóan. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2007-ben javasolta, hogy a pneu-

mococcus elleni védőoltás kerüljön be a rutin újszülött kori immunizációs oltási programba. A 2009-ben megjelenő konjugált vakcinák bevezetésével a világszervezet jobb immunogenitásuk miatt ezen oltásokat részesítette előnyben, és javasolta a rutin újszülött kori oltások közé felvételüket, 2010-től pedig a 13 szerotípust tartalmazó konjugált vakcinát ajánlja. 2012-ben a 10, illetve 13 szerotípust tartalmazó konjugált vakcinák alkalmazását három részoltás megadásával javasolta. A szakmai evidenciák ellenére jelenleg még nem sikerült minden országnak kivívnia a megfelelő, kormányprogramba illeszthető, ingyenes gyermekkori védőoltás bevezetését. 2012. decemberig a WHO 194 tagállamából 86 állam (44%) immunizációs programjában szerepel a konjugált oltás, ebből 49%-ban az európai régióban. Sajnálatos módon a dél-keleti-ázsiai régió 11 tagállamának egyikében sem szerepel a rutin újszülött kori immunizációs programban a konjugált pneumococcus-védőoltás [1].

### Magyar oltási naptár

Az OEK évente újítja fel védőoltási módszertani levelét. A Prevenar 13-oltás újszülött kor tekintetében önkéntes, nem kötelező, de a szülő döntése alapján ingyenesen biztosított 2, 4 és 15 hónapos korban. A felnőttek pneumococcus elleni védőoltásait a módszertani ajánlás XIII. fejezet 12. pontja taglalja, melyben felsorolásra kerülnek a poliszacharid és konjugált vakcinák, de az oltások sorrendjéről, az immunhiányos betegcsoportokra (kivéve a HIV-fertőzöttek) vonatkozó részletes alkalmazásáról nem tesz említést [23].

### Oltáshatékonyági vizsgálatok reumatoid arthritises betegekben

Az immunszuprimált állapotban adott oltások hatékonysága mindig kérdéses. Számos vizsgálat történt erre vonatkozóan, azonban az egyes immunhiányos állapotok nem összehasonlíthatók részben az alapbetegség, részben az eltérő, egyedi kezelések beállítása, valamint az esetlegesen társuló egyéb krónikus betegségek miatt. Az oltások még az egészséges populációban sem nyújtanak 100%-os védeltséget. Egy német munkacsoport áttekintette a PubMed szakirodalmát 1980–2012 között a megjelent reumatoid arthritises betegekben vizsgált pneumococcus-oltás hatékonyságára vonatkozóan [24]. Bár az egyes vizsgálatok esetszámai nem magasak, a közel 30 éves szakirodalmi adatok rávilágítanak néhány fontos szempontra. A TNF-alfa-gátlók alkalmazása mellett adott vakcina megfelelő hatékonyságú volt, ezzel szemben a methotrexate-kezelés mellett az immunválasz csökkent. Abatacept-kezelés mellett hatékony immunválasz jött létre poliszacharid-vakcináció után. Az irodalmi áttekintés rámutatott, hogy a mérsékelt csökkent oltás utáni immunválasz ellenére érdemes ezt a betegcsoportot az immunszuppresszív-terápia beállítása előtt oltani.




### Ajánlás pneumococcus vakcinációra – immunszuprimált betegcsoport: autoimmun reumás kórképekben

A magyar oltási naptárban a pneumococcus-konjugált vakcina továbbra sem kötelező, választható oltás. Az újszülött kori oltási naptár korszerűsítése mellett a védtelen immunszuprimált autoimmun reumatológiai kórképekben szenvedő betegcsoport védelmét személyre szabottan tovább kell erősíteni megfelelő oltási programmal.

# Prevenar 13

## KONJUGÁLT VÉDŐOLTÁS FELNŐTTEKNEK INVAZÍV PNEUMOCOCCUS BETEGSÉG MEGELŐZÉSÉRE<sup>1</sup>



-  A konjugált vakcina immunmemóriát alakít ki, és ezzel hosszú távú védettséget biztosít<sup>2</sup>
-  Prevenar 13: az egyetlen egyszeri oltás felnőtteknek<sup>1</sup>
-  2010 júniusa óta a nemzeti oltási program részeként több százezer kisgyermek esetében alkalmazták a Prevenar 13 vakcinát<sup>3</sup>

Prevenar 13 szuszpenziós injekció.  
Pneumococcus polisaccharid konjugált vakcina (13-valens, adszorbeált).  
Rövidített alkalmazási előírás:

**Hatóanyag:** Egy 0,5 ml-es adag tartalmaz: Pneumococcus polisaccharid 1-es szerotípus12,2 µg; 3-as szerotípus12,2 µg; 4-es szerotípus12,2 µg; 5-ös szerotípus12,2 µg; 6A szerotípus12,2 µg; 6B szerotípus14,4 µg; 7F szerotípus12,2 µg; 9V szerotípus12,2 µg; 14-es szerotípus12,2 µg; 18C szerotípus12,2 µg; 19A szerotípus12,2 µg; 19F szerotípus12,2 µg; 23F szerotípus12,2 µg; 1CRM197 hordozófehérjéhez konjugálva, és alumínium-foszfatához adszorbeálva (0,125 mg alumínium).

**Javallatok:** Aktív immunizálásra a Streptococcus pneumoniae által okozott invazív pneumococcus betegség megelőzésére 18 éves és idősebb felnőtteknél, valamint idős korúaknál. A Prevenar 13 alkalmazásáról a hivatalos ajánlások alapján kell dönteni, figyelembe véve az invazív betegség kockázatát a különböző korcsoportokban, a fennálló komorbiditásokat csak úgy, mint a különböző földrajzi területeken a szerotípusok epidemiológiájának változatosságát.

**Adagolás:** 18 éves és idősebb felnőttek, valamint időskorúak: Egyetlen egyszeri adag. Egy későbbi Prevenar 13 dózissal való újrailtás szükségességét nem állapították meg. Ha a 23-valens pneumococcus polisaccharid vakcina alkalmazását megfelelőnek tartják, akkor a korábbi pneumococcus vakcinációs státuszra való

tekintet nélkül a Prevenar 13 at kell először beadni.

**Alkalmazás:** A vakcinát intramuscularis injekció formájában kell beadni. A beadásra előnyben részesítendő területek felnőtteknél a felkaron a musculus deltoideus.

**Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával vagy a diptheria toxoiddal szembeni túlérzékenység. Csak úgy, mint más vakcinák esetében, a Prevenar 13 alkalmazását is el kell halasztani akut, magas lázzal járó betegségek esetén. Ugyanakkor egy enyhébb infekció, mint például a megfázás, nem teszi szükségessé az oltás elhalasztását.

**Figyelmeztetések:** A Prevenar 13 at tilos intravasculárisan beadni. Mint minden injeckálható oltóanyag esetében, a vakcina beadását követő ritka anaphylaxiás reakció esetére megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek mindig rendelkezésre kell állnia.

**Gyógyszerköölcsönhatások:** 18-49 éves felnőttek: Egyéb vakcinákkal történő együttes alkalmazásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. 50 éves és idősebb felnőttek: A Prevenar 13 beadható egyidejűleg a szezonális trivalens inaktív influenza vakcinával (TIV). A különböző, injekcióban adható vakcinákat mindig különböző helyekre kell beadni.

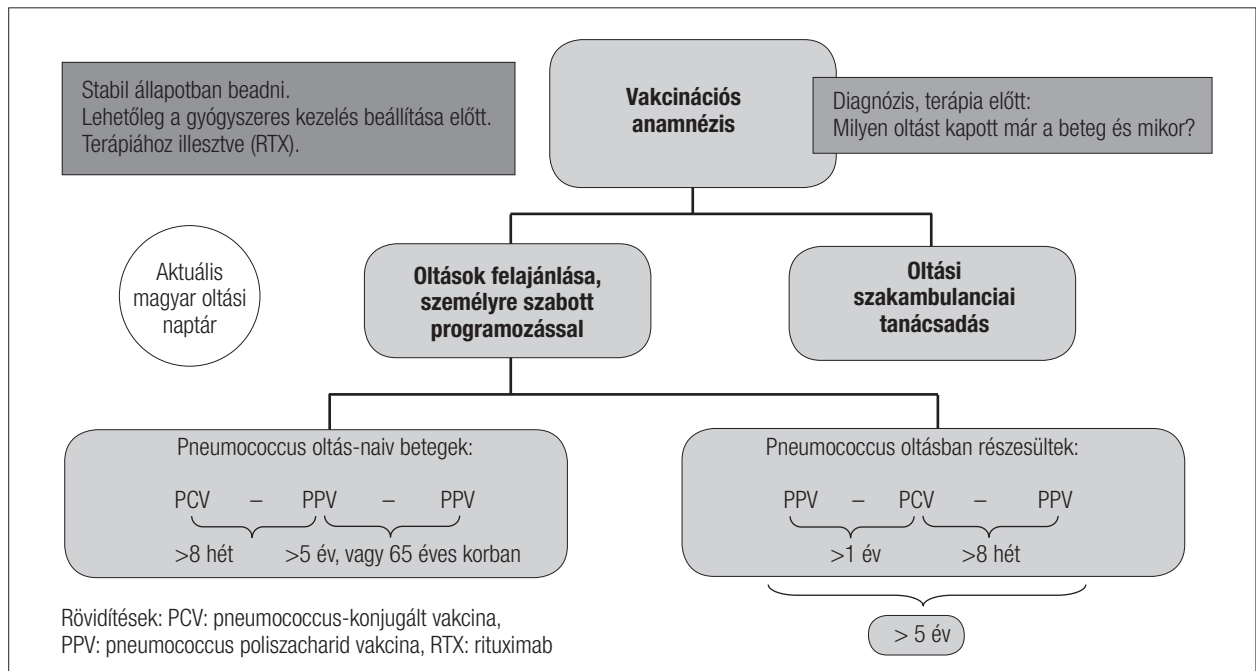
**Gyakori mellékhatások:** 18 éves és idősebb felnőttek, valamint időskorúak: Csökkent étvágy; fejfájás; hasmenés; hányás; bőrirritáció; hidegrázás; fáradtság; az oltás helyén kialakuló erythema; az oltás helyén kialakuló induratio/duzzanat; az oltás helyén kialakuló fájdalom/nyomásérzékenység; korlátozott karmozgás; láz; arthralgia; myalgia.

**Osztályozás:** orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek (V).  
**A szöveg ellenőrzésének dátuma:** 2013. július 09.

**EU/1/09/590/001-011**

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Az aktuálisan érvényes árt, kérjük, keresse fel az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapját ([www.oep.hu](http://www.oep.hu)). Referenciák:  
1. Prevenar 13 alkalmazási előírás, A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2013. július 09.  
2. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. Nat Rev. 2008;9:213-220.  
3. Epinfo, 19. évfolyam 45. szám, 2012. november 16. 521-528.  
Ajánlott fogyasztói ár: 16 018 Ft  
Az anyag lezárásának dátuma: 2013. július 30.





1. ábra. Pneumococcus oltási ajánlás autoimmun reumatológiai betegségekben

Az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) 2011-ben elkészítette a reumatológiai autoimmun betegségekben szenvedőkre vonatkozó speciális oltási ajánlását [25]. 11 ország 16 szakértő bevonásával szisztemás irodalmi áttekintést követően (Medline, 1966–2009, EULAR 2008 kongresszusi absztraktok) a poliszacharid pneumococcus-oltást hatékonynak találták Ib-III. evidenciaszint mellett rheumatoid arthritises, SLE-os betegek esetében, kivéve rituximab-kezelés során.

Itt az oltás pontos időzítésére hívták fel a figyelmet, lehetőleg a kezelés indítása előtt kell vakcinálni a beteget, vagy ha nem megoldható, a kezelés kezdete után 6 hónappal, de a következő kezelés előtt 4 héttel. Az immunogenitás szempontjából azonban nem volt tisztázott a poliszacharid-vakcinával történő oltásismétlés (boosterelés) időpontja, valamint annak hosszú távú hatékonysága. Ezt a bizonytalanságot oldotta fel a 2012. júniusban megjelent amerikai ajánlás, ami alapján a Prevenar 13-vakcina ajánlott minden másodlagos immunhiányban szenvedő betegcsoportban, és állásfoglalás született a poliszacharid-vakcina konjugált oltáshoz történő illesztésére is [1].

Az ajánlás speciális lépcsői a következők (1. ábra):

#### 1. Oltás típusának megválasztása

- Pneumococcus poliszacharid-oltásban korábban nem részesült (oltás-naív) betegek
  - első oltásként Prevenar 13-oltást,
  - majd legalább 8 hét időközzel pneumococcus poliszacharid-oltást
  - 5 év múlva egy pneumococcus poliszacharid booster-oltást, vagy
  - 65 éves korban egy pneumococcus poliszacharid booster-oltást kell kapniuk
- Pneumococcus poliszacharid-oltásban korábban részesült felnőttek
  - a Prevenar 13-oltás a legutóbb adott poliszacharid-vakcina beadása után legalább egy évvel történjék
  - poliszacharid booster-oltást igénylő betegnél először a Prevenar 13-oltás megadása, majd ezután

legalább 8 hét időintervallum betartása mellett a poliszacharid-oltás javasolt. A booster-oltás legalább 5 év elteltével adható az első poliszacharid-vakcina után.

#### 2. Oltás időpontjának kiválasztása

A betegek oltását lehetőleg

- stabil, a betegség nem aktív stádiumában,
- a szteroid-kezelés előtt,
- a biológiai terápia beindítása előtt,
- B-sejt-gátló-kezelés alatt az esedékes infúzió beadása előtt 1 hónappal javasolt végezni.

#### Biztonság és Prevenar 13-oltás

A Prevenar 13-oltás nátrium-klorid, szukcinilsav és poliszorbát-80 segédanyagokat tartalmaz, melyek segítenek a vakcina stabilizálásában és hatékonyságának megtartásában. Ezen kémiai adalékanyagok nagyon kis mennyiségben vannak jelen a vakcinában, ezáltal súlyos allergiás reakciót sem váltanak ki. Az alumínium adjuváns szer segíti az antitestképzést, a korai immunválasz kialakulását. A vakcina thiomersalt nem tartalmaz.

Tekintve, hogy inaktív oltóanyag, semmilyen vérkészítmény nem zavarja az oltás hatékonyságát, illetve egyidejűleg beadható élővírust tartalmazó vakcinával [26].

Az oltási indikációk és kontraindikációk figyelembevétele esetén az oltást biztonságosnak találták minden korcsoportban [27].

#### Összefoglalás

A pneumococcus-infekciók kezelése nem könnyű napjainkban a növekvő antibiotikum-rezisztencia, valamint az egyre nagyobb számban alkalmazott immunszuppresszív kezelések mellett. A reumatológiai autoimmun kórképekben szenvedők fokozott fertőzeshajlama miatt az infekciók megelőzése elsőrendű feladat.

A nagyobb immunogenitású, hosszú távú immunmemóriát biztosító Prevenar 13 konjugált vakcina és a

poliszacharid-vakcina speciális, előírt időintervallumok után történő kombinált beadása jelenleg hatékony ebben a betegcsoportban, az immunszuppresszív kezelésekhez történő megfelelő illesztéssel.

Az oltások ellen fellépő orvosok, egészségügyben dolgozók, valamint a betegek széles körű tájékoztatása, oktatása szükséges ahhoz, hogy a meggyőző, nagy populációt átfogó szakirodalmi adatok birtokában védjük ezeket az egyébként is törékeny immunrendszerű betegeket. Az oltások korai életkorban történő egységes, kötelező bevezetése és a kiemelt betegcsoportok oltási naptárának kifejlesztése szükséges, hogy ezek a betegek már az alapellátásban megkapják az őket megillető védelmet a súlyos pneumococcus-fertőzésekkel szemben.

## Irodalom

- [1] World Health Organization. Pneumococcal vaccines; WHO position paper—2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012, 87, 29–44.
- [2] World Health Organization (WHO). Acute respiratory infections (update September 2009)
- [3] Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine — Worldwide, 2000–2012 *MMWR* 2013, 62, 16, 308–311.
- [4] O'Brien, K. L., Wolfson, L. J., Watt, J. P., et al.: Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet* 2009, 374, 893–902.
- [5] Hausdorff, W. P., Bryant, J., Paradiso, P. R., et al.: Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000, 30, 100–121.
- [6] Annual epidemiological report. 2012. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
- [7] Tirczka, T., Berta, B.: A *Streptococcus pneumoniae* szerotipizálás és rezisztenciavizsgálat eredményei 2008.01.01–2012.08.31-ig. *OEK, Mikrobiológiai körlevél*, 2012, 12, 3.
- [8] Franklin, J., Lunt, M., Bunn, D., et al.: Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary care-derived cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 3, 308–312.
- [9] Hernandez-Cruz, B., Cardiel, M. H., Villa, A. R., et al.: J. Development, recurrence, and severity of infections in Mexican patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *J Rheumatol* 1998, 25, 10, 1900–1907.
- [10] Mackenzie, A. R., Laing, R. B., MacDonald, A. G., et al.: Pneumococcal septicaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997, 56, 403–404.
- [11] Shalit, M., Gross, D. J., Levo, Y.: Pneumococcal epiglottitis in systemic lupus erythematosus on high-dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1982, 41, 615–616.
- [12] Webster, J., Williams, B. D., Smith, A. P., et al.: Systemic lupus erythematosus presenting as pneumococcal septicaemia and septic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990, 49, 181–183.
- [13] Trager, J., Ward, M. M.: Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001, 13, 345–351.
- [14] Blanco, F. J., Gomez-Reino, J. J., de la Mata, J., et al.: Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998, 7, 159–163.
- [15] Jindal, B., Joshi, K., Radotra, B. D., et al.: Fatal complications of systemic lupus erythematosus – an autopsy study from north India. *Indian J Pathol Microbiol* 2000, 43, 311–317.
- [16] Kang, I., Park, S. H.: Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003, 15, 5, 528–534.
- [17] Ehrenfeld, M., Urowitz, M. B., Platts, M. E.: Selective C4 deficiency, systemic lupus erythematosus, and Whipple's disease. *Ann Rheum Dis* 1984, 43, 91–94.
- [18] Dillon, A. M., Stein, H. B., English, R. A.: Splenic atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982, 96, 40–43.
- [19] Pileri, P., Furie, R.: Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990, 20, 185–189.
- [20] Wolfe, F., Caplan, L., Michaud, K.: Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 2, 628–634.
- [21] Zepp, F.: Principles of vaccine design—Lessons from nature. *Vaccine* 2010, 28, Suppl 3, C14–C24.
- [22] John, T. J., Samuel, R.: Herd immunity and herd effect: new insights and definitions, *Eur J Epidemiol* 2000, 16, 7, 601–606.
- [23] Országos Epidemiológiai Központ módszertani ajánlása a 2013. évi védőoltásokról. *Epinfo* 2013, 20, 1.
- [24] Martina, P.: Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Immunotherapies. *J Clin Cell Immunol* 2013, S6
- [25] van Assen, S., Agmon-Levin, N., Elkayam, O., et al.: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 414–422.
- [26] [www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/UCM096228](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/UCM096228)
- [27] Prevenar 13 alkalmazási előirat, EMEA

Levelezés: Rákóczi Éva dr., e-mail: [eva.rakoczi@gmail.com](mailto:eva.rakoczi@gmail.com)