



Novosti u cijepljenju protiv pneumokoka

News in vaccination against pneumococcal disease

Marija Kusulja^{1✉}, Neven Miculini², Miroslav Samaržija^{2,3}, Marija Santini^{1,3}, Lorna Stemberger Marić^{1,3}, Andrea Vukić Dugac^{2,3}

¹ Klinika za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević“, Zagreb

² Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

PNEUMOKOKNE BOLESTI – epidemiologija, prevencija;
PNEUMOKOK – klasifikacija;
PNEUMOKOKNA CJEPIVA – način primjene i doziranje, imunologija;
KONJUGIRANA CJEPIVA – način primjene i doziranje, imunologija; UČINKOVITOST CJEPIVA; SEROTIP;
CIJEPLJENJE; RASPORED CIJEPLJENJA;
DOBNI ČIMBENICI; HRVATSKA – epidemiologija

Descriptors

PNEUMOCOCCAL INFECTIONS – epidemiology, prevention and control;
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE – classification;
PNEUMOCOCCAL VACCINES – administration and dosage, immunology;
VACCINES, CONJUGATE – administration and dosage, immunology; VACCINE EFFICACY; SEROGROUP;
VACCINATION; IMMUNIZATION SCHEDULE;
AGE FACTORS; CROATIA – epidemiology

SAŽETAK. *Streptococcus pneumoniae* važan je i čest uzročnik teških bolesti u svim, a osobito u krajnjim dobnim skupinama. Cijepljenje je najvažnija mjera prevencije pneumokokne bolesti u svih osoba, a posebice u određenih rizičnih skupina. U ovom su radu sažeti epidemiologija pneumokokne bolesti, dosadašnje prakse cijepljenja pneumokoknim konjugiranim cjepivom (PCV) i pneumokoknim polisaharidnim cjepivom (PPSV) te informacije o novodostupnim konjugiranim cjepivima. U radu se predlaže redosljed i izbor cjepiva ovisno o dobi i pripadnosti određenoj rizičnoj skupini.

SUMMARY. *Streptococcus pneumoniae* is an important and common cause of serious illnesses in all age groups, especially in the extremes of age. Vaccination is the most important measure in prevention of pneumococcal diseases in all people, particularly those within certain risk groups. This paper reviews epidemiology of pneumococcal disease, current practices in vaccination with pneumococcal conjugate vaccine (PCV) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV), and information on newly available 20-valent conjugated vaccine. The paper recommends the sequence and choice of vaccine based on age and belonging to a particular risk group.

Streptococcus pneumoniae važan je uzročnik teških bakterijskih bolesti u cijelom svijetu i u svih dobnih skupina. Invazivne pneumokokne bolesti (IPB) definirane su kao simptomatske bolesti uz mikrobiološki dokaz *S. pneumoniae* iz inače sterilnog materijala te uključuju pneumonije praćene bakterijemijom, sepsu, meningitis, osteomijelitis i septički artritis. Važan dio globalnog tereta pneumokokne bolesti čine i nebakterijemične pneumonije, koje nisu službeno definirane kao invazivne, a zatim i ostali oblici neinvazivnih pneumokoknih bolesti (otitis, sinusitis, bronhitis).

Pneumokok je najčešći uzročnik pneumonije u svijetu, uz procijenjenu godišnju globalnu incidenciju od 97,9 milijuna epizoda i 505.000 smrti.¹ Svake godine pneumokok uzrokuje otprilike 326.000 slučajeva bakterijskog meningitisa s posljedičnih 42.700 smrtnih slučajeva.¹ Pneumokokne infekcije čine javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti, težine bolesti i mortaliteta, kao i opterećenja zdravstvenog sustava.^{2,3}

Slučajevi IPB-a najčešći su u mlađih od dvije i starijih od 65 godina, a smrtnost je 10%, odnosno i više za starije dobne skupine i one s komorbiditetima.⁴

Cijepljenje je najvažnija mjera prevencije invazivnih, ali i ostalih oblika pneumokoknih bolesti. S ob-

zirom na to da je od veljače 2022. u Europi odobreno 20-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (PCV), a od ožujka 2025. i 21-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo, u ovom su radu sažeta dosadašnja znanja i novosti o cijepljenju protiv pneumokoka, sa širim osvrtom na dva nova cjepiva.

Koji su rizični čimbenici za invazivnu pneumokoknu bolest?

Rizični čimbenici za invazivnu, tešku i/ili rekurentnu pneumokoknu bolest su dob mlađa od pet godina (osobito kad je riječ o djeci rođenoj kao nedonoščad) i starija od 65 godina, kronične bolesti pluća, srca, bubrega ili jetre, neurološke bolesti, metaboličke bolesti, psihijatrijske bolesti, Downov sindrom⁵, pušenje duhana, prekomjerna konzumacija alkohola, pretilost, boravak u ustanovi za dugotrajnu skrb, postojeći ko-

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Marija Kusulja, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-3770-9238>

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, hitni prijam,
Mirogojska 8, 10000 Zagreb, e-pošta: mkusulja@kusulja.com

Primljeno 16. listopada 2024., prihvaćeno 13. lipnja 2025.

hlearni implantati, likvoreja i trajna likvorska odvodnja, zanimanja izložena isparavanju metala (varioci) te prethodno preboljen IPB.^{6,7}

Osobe s povećanim rizikom su i imunosuprimirani bolesnici; prirođeno ili stečeno, uzrokovano bolešću ili ijatrogeno (uključujući staničnu i humoralnu imunodeficijenciju, neutropeniju, deficijenciju komplemenata), osobe s funkcionalnom ili anatomskom aspleniom, osobe s transplantiranim solidnim organima ili matičnim stanicama koštane srži, osobe s malignim bolestima, osobe s HIV-om bilo kojeg stadija, bolesnici na kemoterapiji, bolesnici na glukokortikoidnoj terapiji definiranoj kao ekvivalent minimalne doze 20 mg prednizolona u trajanju od barem mjesec dana.⁸

Kakva je epidemiologija pneumokokne bolesti u RH?

Prije uvođenja cjepiva protiv pneumokoka u obvezni kalendar cijepljenja djece u Republici Hrvatskoj IPB su dominantno bile uzrokovane serotipovima 14, 3, 19A, 23F, 6B, 9V i 7F.⁹ Nakon uvođenja obveznog cijepljenja djece 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom (PCV10) od 2019., u Hrvatskoj se u djece prati pad kliconošta serotipovima sadržanim u cjepivu PCV10. Istodobno se bilježi porast kliconošta serotipovima koji nisu sadržani u cjepivu PCV10: 6C, 11A, 19A, 23A, kao i porast broja teških pneumonija i IPB-a uzrokovanih serotipovima 3, 10A, 6A, 15C, 23A i 23B.^{10,11} Podatci o IPB-u u odraslih su Hrvata manjkavi, no iz podataka za područje Grada Zagreba od 2010. do 2022. najčešći serotipovi uzročnici IPB-a u odraslih bili su 3, 14 i 19A.¹² Grafički prikaz distribucije serotipova uzročnika IPB-a u djece i odraslih u Hrvatskoj u razdoblju 2010. – 2023. te njihova reprezentacija u dostupnim cjepivima prikazana je na slici 1.

ECDC je do 2018. zabilježio serotipove 8, 3, 19A, 22F, 12F i 9N kao najčešće uzročnike IPB-a u Europi. Tada je zabilježeno i da je 75% slučajeva IPB-a u djece mlađe od pet godina uzrokovano serotipovima koji nisu obuhvaćeni tada dostupnim konjugiranim pneumokoknim cjepivima (PCV7 do PCV13).¹³ Primijećeno je i da se nakon uvođenja cjepiva PCV u obvezni kalendar cijepljenja djece smanjila incidencija IPB-a u cijeloj populaciji (uzrokovanih onim serotipovima sadržanim u cjepivu koje se primjenjuje). Međutim, osim navedenoga pozitivnog učinka, zamijećena je i zamjena najčešćih serotipova u populaciji onima koji nisu sadržani u niže valentnim cjepivima, a zbog čega su se naknadno nacionalni programi cijepljenja mijenjali u korist primjene PCV-a više valencije.^{13,14} Iako su djeca najvažniji rezervoar pneumokoknih infekcija kao nazofaringealni kliconošte, teži oblici pneumokoknih bolesti u djece uzrokovani su serotipovima nižeg broja (i manjim brojem serotipova općenito nego što je to slučaj u odraslih bolesnika).¹⁵ U Njemačkoj je za-

bilježeno da cjepivo PCV13 pokriva 35%, PCV20 približno 60%, a 23-valentno polisaharidno pneumokokno cjepivo (PPSV23) pokriva 72% serotipova koji uzrokuju IPB u osoba u dobi ≥ 60 godina. Kao dominantan se ističe serotip 3, protiv kojeg adekvatnu zaštitu ne pruža cijepljenje cjepivom PCV10, PCV13, ni cjepivom PPSV23.⁶

Dosadašnje prakse cijepljenja protiv pneumokoka

Danas su u upotrebi konjugirana pneumokokna cjepiva različitih valencija (PCV10, PCV13, PCV15, PCV20, PCV21) i 23-valentno polisaharidno cjepivo (PPSV23). Antigeni koje sadržava svako dostupno cjepivo, odnosno serotipovi pneumokoka protiv kojih pružaju zaštitu prikazani su na slici 1. Dosadašnje preporuke odnosile su se na cijepljenje djece konjugiranim cjepivom, na cijepljenje rizičnih odraslih osoba polisaharidnim cjepivom ili pak kombinacijom konjugiranog i polisaharidnog cjepiva.

Konjugirana pneumokokna cjepiva imaju nekoliko prednosti. Imaju veću imunogenost u usporedbi s polisaharidnim cjepivom (učinkovitije prekapčanje razreda protutijela, aktivacija memorijskih B-limfocita), značajnije inhibiraju kolonizaciju nazofarinksa te se mogu primjenjivati i u dojenčadi. Njihov je nedostatak u odnosu na PPSV to što imaju manju serotipsku širinu te iako smanjuju incidenciju pneumokoknih bolesti sadržanim serotipovima, istodobno potiču izmjenu najčešćih serotipova u populaciji. Prednost je primjene konjugiranih cjepiva više valencije u široj pokrivenosti serotipova (uključujući bolju imunogenost protiv serotipa 3 u cjepivima PCV15 i onima više valencije). Tako se pokušava nadvladati učinak serotipske zamjene uzrokovane primjenom niže valentnih cjepiva te se bolje štite odrasli bolesnici u kojih je IPB uzrokovano većim rasponom serotipova. Zato velik broj razvijenih država svijeta preporučuje odrasle bolesnike cijepiti cjepivom PCV13 ili PCV15, a prema novijim podacima prvenstveno cjepivima PCV20 ili PCV21. Zaštitnost cjepiva PCV13 protiv IPB-ova uzrokovanih serotipovima sadržanim u cjepivu je 47 – 68% (uz najnižu zaštitnost za serotip 3).⁶ Trajanje zaštite nakon primjene konjugiranih pneumokoknih cjepiva nije poznato, a odrasle se preporučuje cijepiti jednokratno, jednom dozom. Prema dostupnim podacima u Hrvatskoj PCV13 sadržava antigene protiv 77,3% serotipova uzročnika IPB-a u odraslih, dok je postotak za PCV15 83,2%, za PCV20 89,3%, za PCV21 53,7%, a za PPSV23 93,1%.¹²

Polisaharidno cjepivo (PPSV23) ima najveću prednost u širini serotipova od kojih pruža zaštitu. Zbog toga je bilo preporučeno kao cjepivo prvog izbora u odraslih bolesnika (starijih od 65 godina i onih s rizičnim čimbenicima). Međutim, nedostatak je cjepiva

Cjepivo /Vaccine	Serotip / Serotype																																		
	1	2	3	4	5	6 A	6 B	7 F	8	9 N	9 V	10 A	11 A	12 F	14	15 A	15 B	15 C	16 F	17 F	18 C	19 A	19 F	20	22 F	23 A	23 B	23 F	24 F	31	33 F	35 B			
PCV10																																			
PCV13																																			
PCV15																																			
PCV20																																			
PCV21																																			
PPSV23																																			
IPB u djece RH/IPD in children Croatia 2020.–2023. g./y			29,8%			2,1%					2,1%	4,3%			10,6%			4,3%			6,4%	19,2%	6,4%				2,1%	4,3%	2,1%						
IPB u odraslih RH/IPD in adults Croatia 2010.–2022. g./y	3,4%		21%	5,2%		0,9%	3%	5,6%	3%	1,7%	5,6%	1,9%	2,6%	2,6%	16,3%	0,9%	0,9%	1,3%	0,4%	1,7%	6,4%	3,7%	0,9%	1,7%		0,9%	4,7%	0,4%		0,4%	0,4%				

SLIKA 1. SEROTIPOVI KOJE OBUHVAĆAJU POJEDINA PNEUMOKOKNA CJEPIVA TE DISTRIBUCIJA SEROTIPOVA U HRVATSKOJ^{11,12}FIGURE 1. SEROTYPES CONTAINED WITHIN SPECIFIC PNEUMOCOCCAL VACCINES AND DISTRIBUTION OF SEROTYPES IN CROATIA^{11,12}

PPSV23 to što je manje imunogeno, odnosno stvara protutijela neovisna o T-pomoćničkim limfocitima te kraće živuće memorijske B-limfocite koji proizvode samo IgM protutijela, a ne inducira dovoljan odgovor u djece mlađe od dvije godine te u imunokompromitiranih odraslih. Ono također štiti uglavnom od IPB-a, ali ne i od ostalih teških bolesti (npr. nebakterijemične pneumonije). Zaštitnost cjepiva PPSV23 protiv IPB-a uzrokovanog serotipovima 23 sadržanima u ovom cjepivu je 42 – 64%⁶, uz pad na 45% nakon pet i više godina u bolesnika starijih od 60 godina. Više studija ukazuje na pad zaštitnosti cjepiva PPSV23 pet i više godina nakon primjene.⁶

U većini razvijenih zemalja preporučuje se da se starije od 60, 65 ili 70 godina cijepi samo cjepivom PPSV23, ali da se one s komorbiditetima koji povećavaju rizik od pneumokoknih bolesti cijepi najprije konjugiranim, a potom polisaharidnim cjepivom. Tako se postiže veća imunogenost za one serotipove sadržane u konjugiranom cjepivu, ali i šira zaštita zahvaljujući polisaharidnom cjepivu koje štiti od najvećeg broja serotipova.

Smatralo se da bi konjugirana cjepiva više valencije (PCV20 i PCV21) mogla premostiti navedene nedostatke dosadašnjih niže valentnih konjugiranih cjepiva i 23-valentnoga polisaharidnog cjepiva.¹⁴ Od 2022., kada su u Europskoj uniji odobrena dva nova konjugirana cjepiva: PCV15 i PCV20, velik je broj europskih, ali i zemalja svijeta, uveo PCV20 kao cjepivo prvog izbora za rizične skupine (starije od 60, 65 ili 70 godina, ovisno o zemlji, te one s rizikom od IPB-a).^{16–24} Kao alternativa moguće je cijepljenje cjepivom PCV15, a potom docjepa cjepivom PPSV23. Ostaje otvoreno pitanje treba li PPSV23 slijediti PCV20, o čemu države imaju različit stav.⁷ Najrecentnije, od ožujka 2025., u Europi je za

odrasle odobreno i najnovije konjugirano pneumokokno cjepivo, PCV21²⁵, a ono je dosad u preporuke ušlo tek u SAD-u, gdje je nešto ranije odobreno.²⁶

Hrvatski zavod za javno zdravstvo trenutačno preporučuje, a Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje financira polisaharidno pneumokokno cjepivo za pacijente koji su stariji od dvije godine te imaju jedan od čimbenika rizika: aspleniju, imunokompromitiranost, kroničnu bolest srca, pluća, bubrega, jetre, šećernu bolest, alkoholizam, kohlearni implantat i stanja koja dovedu do likvoreje. Konjugirano pneumokokno cjepivo preporučeno je osobama s asplenijom, imunokompromitiranim, onima s kohlearnim implantatima i stanjima koja dovedu do likvoreje. HZJZ u svojim preporukama trenutačno ne predviđa cijepljenje osoba starije životne dobi koje nemaju drugi rizični čimbenik za IPB.²⁷

20-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo – PCV20

Općenito o cjepivu

PCV20 je novo konjugirano pneumokokno cjepivo, odobreno za korištenje u Europskoj uniji od 2022. godine. Ono sadržava antigene dvadeset serotipova pneumokoka, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F uz one već sadržane u prethodno dostupnom PCV13.

Imunogenost i sigurnost

Imunogenost i sigurnost cjepiva PCV20 prikazani su u metaanalizi provedenoj tijekom pripreme preporuka njemačke stalne komisije za cijepljenje⁶, koja je uspoređena s PCV13 i PPSV23.

Zbog nedostatka kliničkih studija i rezultata o realnoj učinkovitosti cjepiva PCV20, imunogenost cjepiva

PCV20 uspoređena je posredno te samo u imunokompetentnih osoba. Pokazala se neinferiornost PCV20 za trinaest serotipova sadržanih u PCV13 te šest od sedam preostalih serotipova sadržanih u PPSV23. U jednoj je studiji pokazana inferiornost PCV20 u usporedbi s PCV13 za serotipove 1, 5 i 19F, u više je studija PCV20 inferioran u odnosu na PPSV23 za serotip 8, ali istodobno superioran u odnosu na PPSV23 za serotipove 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F. Zaključeno je da PCV20 vjerojatno pruža bolju zaštitu od pneumokoknih bolesti jer štiti od većeg broja serotipova u usporedbi s PCV13 te uzrokuje snažniju aktivaciju B-limfocita u usporedbi s PPSV23.

Pojavnost neželjenih pojava nakon cijepljenja PCV20 u usporedbi s PCV13, PPSV23 ili placebom nije bila statistički značajno različita za bol na mjestu primjene cjepiva, febrilitet, mijalgije i teške neželjene pojave. Cjepivo PCV20 je u usporedbi s ostalima bilo povezano s manjom incidencijom glavobolje u dobnoj skupini starijoj od 60 godina.

Pozologija

Cijepljenje PCV20 u odraslih osoba vrši se jednokratno, što prije nakon što se evidentira postojanje nekog od čimbenika rizika za tešku pneumokoknu bolest (odlomak 2).

Kod bolesnika za koje se planira imunosupresija preporučuje se PCV20 primijeniti u razdoblju od četiri do šest tjedana (a najkasnije dva tjedna) prije splenektomije, najmanje dva tjedna prije početka kemoterapije ili primjene biološkog lijeka. Zbog očekivane bolje imunogenosti savjetuje se pričekati s cijepljenjem dva tjedna nakon splenektomije, tri mjeseca nakon kemoterapije i šest mjeseci nakon bioloških lijekova.²⁸ U osoba kojima su transplantirane matične hematopoetske stanice treba ponovno provesti kompletno cijepljenje protiv pneumokoka. One trebaju započeti cijepljenje u razdoblju od tri do šest mjeseci nakon transplantacije, a cijepljenje se provodi s četiri doze cjepiva PCV20: prve tri doze u razmacima od četiri tjedna, a posljednja doza najmanje šest mjeseci nakon treće doze i najmanje dvanaest mjeseci nakon transplantacije.¹⁶

Za osobe koje primaju imunosupresivnu terapiju, uključujući humane imune medijatore (interleukini, čimbenici stimulacije kolonija leukocita, imunomodulatori i lijekovi poput inhibitora TNF- α i anti-B-staničnih lijekova) preporučuje se odgoditi primjenu neživih cjepiva barem šest mjeseci od primjene navedene terapije. Najbolje bi bilo osobe koji su kandidati za prethodno navedenu terapiju cijepiti prije započinjanja navedenog liječenja.

S obzirom na trenutačno dostupne dokaze, ne može se nedvojbeno utvrditi treba li cijepljenje s PCV20 nadopuniti naknadnim cijepljenjem s PPSV23. Većina zemalja u svojim preporukama za cijepljenje rizičnih

skupina protiv pneumokoka savjetuje cijepljenje samo PCV20, no Austrija savjetuje zatim i PPSV23 za sve²⁹, a Luksemburg za najrizičnije skupine³⁰. U slučaju odluke za primjenu PPSV23 nakon PCV20, potreban je vremenski razmak od godine dana u imunokompetentnih osoba s čimbenikom rizika za tešku pneumokoknu bolest. U imunokompromitiranih bolesnika i onih s likvorejom PPSV23 može se primijeniti već osam tjedana nakon PCV20.

Što s bolesnicima koji su već cijepljeni?

Ne postoje jasni podatci o najboljem vremenskom intervalu primjene PCV20 nakon već primljenog cjepiva PPSV23. S obzirom na poznat značajan pad zaštitnosti PPSV23 pet godina nakon cijepljenja, u većini zemalja postoji konsenzus o potrebnom razdoblju od šest godina proteklih od prethodno primljenog PPSV23, a prije planirane primjene PCV20 u odraslih osoba s čimbenicima rizika. To je razdoblje kraće za značajno imunosuprimirane osobe, u kojih je dovoljan razmak od godine dana između primljenog PPSV23 i planiranog PCV20.

Ista preporuka vremenskog odmaka odnosi se i na osobe koje su prethodno sekvencijalno cijepljene s PCV13, a potom PPSV23.

U osoba koje su primile PCV13 ili drugo konjugirano pneumokokno cjepivo niže valencije, a nisu još primile PPSV23, preporučuje se cijepljenje s PCV20 u razmaku od najmanje godine dana.⁶

Docjepljivanja

Trenutačno nema podataka o potrebi docjepljivanja cjepivom PCV20.

21-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo – PCV21

Od ožujka 2025. u Europi je za odrasle odobreno novo konjugirano pneumokokno cjepivo, PCV21.²⁵ Ono ne sadržava deset serotipova sadržanih u PCV20, ali štiti od jedanaest drugih serotipova koji nisu sadržani ni u PCV15 ni u PCV20 – kako je prikazano na slici 1. Takva promjena antigena sadržanih u cjepivu motivirana je promjenom distribucije serotipova s godinama korištenja prethodno dostupnih pneumokoknih cjepiva.

S obzirom na nedavno odobrenje u Europi, PCV21 još nije dio službenih preporuka europskih zemalja. Nakon ranijeg odobrenja korištenja PCV21 u SAD-u u lipnju 2024., američka Savjetodavna komisija za imunizacijsku praksu (ACIP) od srpnja 2024. preporučuje PCV21 odraslima kojima je dosad bilo preporučeno cijepljenje s PCV20, a nisu se još njime cijepili – jednako kao PCV20 – jednokratno, bez potrebe docjepljivanja s PPSV23.²⁶ Ta se preporuka temelji na tome što

TABLICA 1. PRIJEDLOG ZA CIJEPLJENJE OVISNO O RIZIČNOJ SKUPINI I PRETHODNOM CIJEPLJENJU
 TABLE 1. RECOMMENDATION FOR VACCINATION BASED ON RISK GROUP AND PREVIOUS VACCINATION STATUS

Rizična skupina / Risk group	Prethodno necijepljeni / Pneumococcal vaccine naive	Prethodno cijepljeni samo s PPSV23 / Previously received PPSV23	Prethodno cijepljeni s PCV13 / Previously received PCV13	Prethodno cijepljeni s PCV13 + PPSV23 / Previously received PCV13 + PPSV23
≥60 godina / ≥60 years old	PCV20 jednokratno / PCV20 single dose	PCV20 jednokratno nakon šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23	PCV20 jednokratno nakon godine dana / PCV20 single dose one year following PCV13	PCV20 jednokratno nakon šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23
Kronične bolesti, socijalna i profesionalna izloženost / Chronic conditions, social and professional exposure	PCV20 jednokratno / PCV20 single dose	PCV20 jednokratno nakon šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23	PCV20 jednokratno nakon godine dana / PCV20 single dose one year following PCV13	PCV20 jednokratno nakon šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23
Imunokompromitirani, osobe s kohlearnim implantatom i izloženosti cerebrospinalnog likvora / Immunocompromised, persons with cochlear implants, or cerebrospinal fluid leak	PCV20 jednokratno ±PPSV23 nakon osam ili više tjedana uz docjepljivanje PPSV23 svakih šest godina / PCV20 single dose ±PPSV23 eight or more weeks following PCV20, repeat PPSV23 every six years	PCV20 jednokratno nakon godine dana ± docjepljivanje PPSV23 svakih šest godina / PCV20 single dose one year following PPSV23 ± repeat PPSV23 every six years	PCV20 jednokratno nakon godine dana ± PPSV23 nakon osam ili više tjedana uz docjepljivanje svakih šest godina / PCV20 single dose one year following PCV13 ± PPSV23 eight or more weeks later, repeat PPSV23 every six years	PCV20 jednokratno nakon šest godina ± docjepljivanje PPSV23 svakih šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23 ± repeat PPSV23 every six years

Znak ± odnosi se na nedostatak dokaza za potrebu cijepljenja s PPSV23 nakon primijenjenog PCV20, ali i činjenice da se kombinacijom tih dvaju cjepiva pruža zaštita od šireg raspona serotipova pneumokoka. Kako je navedeno u tekstu, ako nema cjepiva PCV20, cijepljenje s PCV15 ili PCV13 obvezno treba slijediti PPSV23. / ± sign refers to lack of evidence for recommendation of vaccination with PPSV23 following PCV20, but taking into account that receiving both vaccines gives a broader protection in regard to pneumococcal serotype groups. As previously mentioned in the text, if PCV20 is unavailable, PCV15 or PCV13 should always be followed up with PPSV23.

PCV21 štiti od 80% serotipova koji su uzrokovali IPB u odraslih s rizičnim čimbenicima od 2018. do 2022., a od toga 20 – 30% čine serotipovi koje sadržava samo PCV21 i nijedno drugo pneumokokno cjepivo.

U studijama se PCV21 pokazao imunogenošću ne-inferioran PCV15, PCV20 i PPSV23 za serotipove koje dijele navedena cjepiva, a dodatno štiti protiv osam novih serotipova, od čega jedino imunogeničnost za serotip 15C nije statistički značajna.^{31,32}

Zaključak – preporuke za cijepljenje

S obzirom na dosad dostupna cjepiva i poznatu distribuciju serotipova u Hrvatskoj^{11,12}, preporučujemo cijepiti osobe koje pripadaju rizičnim skupinama (vidi odlomak 2) jednom dozom cjepiva PCV20. To uključuje osobe dobi od 60 i više godina, one s komorbiditetima, zanimanjima i socijalnim okolnostima koje ih čine visokorizičnima za teške pneumokokne bolesti. Ako je cjepivo PCV20 nedostupno, preporučuje se primjena konjugiranog cjepiva najveće dostupne valencije (PCV 15 ili PCV 13) te zatim obvezno cijepljenje s PPSV23 nakon godine dana (iznimno osam tjedana u visokorizičnih skupina).

Posebno, u najrizičnijih skupina (imunokompromitirani, osobe s kohlearnim implantatom, oni s likvorejom) nakon jednokratne primjene konjugiranog cjepi-

va može se nakon osam ili više tjedana primijeniti i PPSV23, uz docjepljivanje cjepivom PPSV23 svakih šest godina.

Navedene preporuke sažete su u tablici 1.

Istodobno cijepljenje protiv više bolesti

Istodobno cijepljenje s PCV20 i inaktiviranim cjepivom protiv gripe pokazalo je neizmijenjenu imunogenost obaju cjepiva, uz nešto višu incidenciju reakcija na cjepivo unutar sedam dana od primjene, ali bez promjene incidencije neželjenih pojava trideset dana nakon cijepljenja.³³

Istodobno cijepljenje s PCV20 i mRNA cjepivom protiv SARS-CoV-2 pokazalo je održanu imunogenost obaju cjepiva te beznačajne razlike u učestalosti neželjenih pojava u sljedećih deset dana.³⁴

Trenutačno nema podataka o koadministraciji PCV20 i cjepiva protiv RSV-a.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MK, MS, AVD

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MK, MS, AVD

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MK, MS, AVD

KRITIČKA REVIZIJA: MK, NM, MS, MS, LSM, AVD

LITERATURA

1. *GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators*. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Inf Dis*. 2024; 24(9):974-1002.
2. *Magali P, Sophie M, Arnaud B, Pol L, Den Bulcke Julie V, Jonathan B*. Retrospective study on the health and economic burden of hospitalized patients due to pneumonia and invasive pneumococcal infections in Belgium settings. *Vaccine*. 2024; 42(12):3018-23.
3. *Mohanty S, Cossrow N, Yu KC, Ye G, White M, Gupta V*. Clinical and economic burden of invasive pneumococcal disease and noninvasive all-cause pneumonia in hospitalized US adults: A multicenter analysis from 2015 to 2020. *Int J Infect Dis*. 2024;143:107023.
4. *Gierke R, McGee L, Beall B, Pilshivili T*. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases: Chapter 11: Pneumococcal. CDC. 2020. Dostupno na https://www.cdc.gov/surv-manual/php/table-of-contents/chapter-11-pneumococcal.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.html [Pristupljeno 18. rujna 2024.]
5. *Janoff EN, Tseng HF, Nguyen JL, Alfred T, Vietri J, McDaniel A i sur*. Incidence and clinical outcomes of pneumonia in persons with down syndrome in the United States. *Vaccine*. 2023;41(31):4571-8.
6. *Robert-Koch-Institut*. STIKO: Aktualisierung der Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung in Epidemiologisches Bulletin. Robert-Koch-Institut. 2023. Dostupno na: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/39/Art_01.html [Pristupljeno 18. rujna 2024.]
7. *CDC*. Pneumococcal Vaccine Recommendations. 2024. Dostupno na: https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fvpd%2Fpneumo%2Fhcp%2Fwho-when-to-vaccinate.html [Pristupljeno 18. rujna 2024.]
8. *Ramsay M*. Chapter 25: Pneumococcal. U: Ramsay M, ur. Immunisation against infectious. UK Health Security Agency. 2023. Dostupno na: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/64d68d6edd15ff000d278019/Green_Book_Chapter_25_Pneumococcal_27_7_23.pdf [Pristupljeno 18. rujna 2024.]
9. *Butić I, Gužvinec M, Jelić M, Groš I, Lucić S, Bošnjak M i sur*. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive Streptococcus pneumoniae isolates among Croatian adults during a fifteen-year period (2005–2019). *Croat Med J*. 2022; 63(2):156-65.
10. *Krajcar N, Trkulja V, Butić I, Tešović G*. Pneumococcal CRO-carriage Study Group. Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) on pneumococcal carriage in healthy children and children with acute otitis media and pneumonia: emergence of serotypes 3, 6C and 19A in Croatia. *Vaccine*. 2025;50:126848.
11. *Butić I, Tešović G, Bodulić K, Lucić S, Groš I, Gužvinec M i sur*. Impact of Universal PCV10 Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Croatian Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2025. Epub ahead of print.
12. *Čivljak R, Draženović K, Butić I, Kljaković Gašpić Batinjan M, Huljev E, Vicković N i sur*. Invasive pneumococcal disease in adults after the introduction of pneumococcal vaccination: a retrospective study in the metropolitan area of Zagreb, Croatia (2010–2022). *Front Public Health*. 2024;12:1480348.
13. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Invasive pneumococcal disease. U: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
14. *Teixeira R, Kossyvakı V, Galvez P, Méndez C*. Pneumococcal Serotype Evolution and Burden in European Adults in the Last Decade: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2023;11(6):1376.
15. *Ruckinger S, von Kries R, Reinert RR, van der Linden M, Siedler A*. Childhood invasive pneumococcal disease in Germany between 1997 and 2003: variability in incidence and serotype distribution in absence of general pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine*. 2008;26(32):3984-6.
16. *Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N i sur*. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *J Morb Mort Week Rep Recomm Rep* 2023;72(No. RR-3):1–39.
17. *National Advisory Committee on Immunization*. Public health level recommendations on the use of pneumococcal vaccines in adults, including the use of 15-valent and 20-valent conjugate vaccines. Government of Canada. 2023. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/public-health-level-recommendations-use-pneumococcal-vaccines-adults-including-use-15-valent-20-valent-conjugate-vaccines.html> [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
18. *Danish Health Authority*. Vaccination of Adults. Sundhedsstyrelsen. 2023. Dostupno na: <https://www.sst.dk/da/Borger/Vaccination-og-smitsomme-sygdomme/Vaccination-af-voksne> [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
19. *French National Authority for Health*. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. 2023. Dostupno na: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-08/strategie_de_vaccination_contre_les_infections_a_pneumocoque_place_du_vaccin_pneumococcique_polyosidique_conjugué_20-valent_.pdf [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
20. *Robert Koch Institut*. Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch Institut. 2023. Dostupno na: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/39_23.pdf?__blob=publicationFile [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
21. *National Immunization Commission*. 2023 National Adult Immunization Program. Greek Republic Ministry of Health. 2023. Dostupno na: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-enhlikwn/11251-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2023> [Pristupljeno 20. rujna 2024.]

22. *Ministry of Health of Italy*. National Vaccination Prevention Plan 2023–2025. Ministero della Salute. 2023. Dostupno na: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto> [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
23. *Health Council of the Netherlands*. Pneumococcal vaccination of the elderly (2023). Health Council of the Netherlands. 2023. Dostupno na: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2023/06/20/pneumococcal-vaccination-of-the-elderly-2023> [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
24. *The Community of Madrid*. Vaccines: Information for Professionals. Comunidad de Madrid. 2023. Dostupno na: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_vacunacion_frente_a_neumococo_en_el_adulto_def.pdf [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
25. *European Medicines Agency*. Capvaxive pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (21-valent). 2025. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive> [Pristupljeno 24. travnja 2025.]
26. *Advisory Committee on Immunization Practices*. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): 21-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV21) Use among Adults Aged ≥ 19 Years Who Currently Have a Recommendation to Receive a Pneumococcal Conjugate Vaccine. 2024. Dostupno na <https://www.cdc.gov/acip/grade/pcv21-adults-19-and-older.html> [Pristupljeno 24. travnja 2025.]
27. *Kaić, B.* Preporuke za cijepljenje odraslih osoba protiv pneumokoka. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2021. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/preporuke-za-cijepljenje-odraslih-osoba-protiv-pneumokoka/> [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
28. *Advisory Committee on Immunization Practices*. Altered Immunocompetence: General Best Practices for Immunization. CDC. 2023. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html#:~:text=Pneumococcal%2C%20meningococcal%2C%20and%20Hib%20vaccinations,the%20patient%27s%20condition%20is%20stable> [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
29. *Vaccination against pneumococcus*. Public health portal of Austria. 2023. Dostupno na: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/gesundheitsvorsorge/impfungen/ueberblick/pneumokokken.html> [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
30. *Higher Council of Infectious Diseases*. Recommendations of the Higher Council for Infectious Diseases for vaccination against pneumococcus for adult populations at risk (18 years and older) or aged 65 years and older. 2022. Dostupno na: <https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/infection-pneumocoques/csmi-recommandation-vaccination-pcv-per-sonnes-agees-ou-a-risque.pdf> [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
31. *Platt H, Omole T, Cardona J, Fraser NJ, Mularski RA, Andrews C i sur.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23(2):233-46.
32. *Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, Garcia-Huidobro D, Barranco-Santana EA i sur.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(10):1141-50.
33. *Cannon K, Cordona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee DY i sur.* Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine. A phase 3 randomised trial. *Vaccine.* 2023;41(13):2173-46.
34. *Fitz-Patrick D, Young M, Yacisin K, McElwee K, Belanger T, Belanger K i sur.* Randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a booster (third dose) of BNT162b2 COVID-19 vaccine coadministered with 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years old. *Vaccine.* 2023;41(28):4190-8.

