

SMJERNICE ZA PREVENCIJU PNEUMOKOKNIH BOLESTI CIJEPLJENJEM U
BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Marijana Gulin¹, Rok Čivljak^{2,3}, Ivan Bubić^{4,5}, Mladen Knotek^{6,3}, Marica Miletić-Medved⁷

¹Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik, Hrvatska

²Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

⁵Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

⁶Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

⁷Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje gulinmarijana@gmail.com

Publicirano:

Liječ Vjesn 2019;141:57–62 <https://doi.org/10.26800/LV-141-3-4-9>

UVOD

Obzirom na zabilježene slučajeve invazivne pneumokokne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti uznapredovalog stadija Upravni odbor Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) Hrvatskog liječničkog zbora u svibnju 2017. godine donio je odluku o izradi Smjernica za prevenciju pneumokoknih bolesti cijepljenjem u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Kako je na Klinici za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom proteklog petogodišnjeg razdoblja sačinjena Baza oboljelih od invazivne pneumokokne bolesti (IPB) u kojoj je 5,95% bolesnika imalo i kroničnu bubrežnu bolest, a jedan bolesnik je nadomještao bubrežnu funkciju transplantatom to je potrebu donošenja Smjernica dodatno aktualiziralo. Osim nefrologa, u izradu Smjernica uključeni su infektolozi i epidemiolozi, a Smjernice su temeljene na relevantnoj medicinskoj literaturi; Smjernice Europskog društava za kliničku mikrobiologiju i zarazne bolesti, Svjetskog udruženja za zarazne bolesti i imunološke poremećaje, te Program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (Nacionalni Program 2 - Program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom od tuberkuloze, hepatitisa A i B, bjesnoće, žute groznice, kolere, trbučnog tifusa, tetanusa, malarije, streptokokne bolesti, haemophilus influenzae – invazivne bolesti, meningokokne bolesti, HPV infekcije u 2017. godini Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske). Izrada ovih Smjernica nije bila financijski potpomognuta.

Streptococcus pneumoniae (pneumokok) inkapsulirana je Gram pozitivna bakterija koja uzrokuje široki spektar bolesti u ljudi. U mikroskopskom razmazu ima oblik diplokoaka, a obavijen je polisaharidnom kapsulom koja je najvažniji čimbenik virulencije. Prema kapsularnom antigenu razlikujemo preko 90 serotipova pneumokoka koji imaju različitu virulenciju, prevalenciju i antimikrobnu osjetljivost.(1) U odrasloj populaciji najvirulentniji su tipovi su: 1, 3, 4, 6B, 7F, 9V, 11A, 14, 15C, 19A i 19F.(2) Pneumokok u ljudi uzrokuje dvije skupine bolesti: neinvazivne (sluznične) i invazivne. Način prijenosa je dominantno inhalacijski (kapljični) ili *per continuitatem* iz nazofarinksa. Naime, pneumokok kolonizira nazofarinks u 4-45% opće odrasle populacije, a kolonizacija nazofarinksa preduvjet je za mukoznu infekciju, osobito kada je respiratorni epitel promijenjen i oštećen prethodnom virusnom bolešću.(3)

Neinvazivne pneumokokne bolesti (sinusitis, otitis i nebakterijemijska pneumonija) pet puta su češće od invazivnih (bakterijemijska pneumonija, meningitis i sepsa) koje nastaju prodorom pneumokoka kroz sluznicu dišnog sustava u krvotok.(4)

Pneumokok je značajan bakterijski čimbenik u nastanku upale pluća (izvanbolničke, ali i bolničke), vodećeg uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu; oko 20% fatalnih infekcija donjeg respiratornog trakta uzrokovano je pneumokokom (5,6,7). Smrtnost bolesnika s pneumokoknim meningitisom, bakterijemijom/sepsom kreće se od 23-25%.(5) Na rizik od invazivne pneumokokne bolesti (IPB) i pneumokokne upale pluća utječu čimbenici povezani s domaćinom i okolišni čimbenici (Tablica 1).

Tablica 1. Čimbenici rizika za invazivnu pneumokoknu bolest
(8,9,10,11,12,13,14)

| ČIMBENICI POVEZANI S DOMAĆINOM | |
|---|-----------------------------------|
| | dob ≤ 2 godine dob ≥ 65 godine |
| VISOK RIZIK | |
| <ul style="list-style-type: none"> • HIV* infekcija • Nefrotski sindrom • tumor; solidni hematološki • transplantacija koštane srži i solidnih organa • autoimune bolesti • imunosupresivna terapija I kortikosteroidi • imunodeficijencija | |
| POD RIZIKOM | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kronična srčana bolest • Kronična plućna bolest; kronična opstruktivna plućna bolest, emfizem i astma • Šećerna bolest • Funkcijska ili anatomska asplenija • Kronična jetrena bolest • Kronična bubrežna bolest | |
| OKOLIŠNI ČIMBENICI | |
| <ul style="list-style-type: none"> • prethodna virusna infekcija dišnog sustava (influenca) • boravak u ustanovi (dom za starije I nemoćne osobe) | |
| BIHEVIORALNI ČIMBENICI | |
| <ul style="list-style-type: none"> • pušenje • prekomjerna konzumacija alkohola | |

Legenda uz Tablicu 1

HIV= virus humane imunodeficijencije

Uznapredovala dob (> 65 godina) neovisni je čimbenik rizika za pneumokoknu upalu pluća, a komorbiditeti poput kronične opstruktivne plućne bolesti, kardiovaskularne bolesti, jetrene bolesti, kronične bubrežne bolesti te šećerne bolesti značajno dodatno pojačavaju rizik pobola. Stopa hospitalizacije bolesnika s vanbolničkom upalom pluća u zemljama EU i SAD-a iznosi od 30-60%, a u starijih od 60 godina rizik smrti je 10%.(15,16,17)

MOGUĆNOSTI PREVENCIJE PNEUMOKOKNIH BOLESTI

Pneumokokna upala pluća i IPB mogu se spriječiti cijepljenjem, koje predstavlja vrlo učinkovitu javnozdravstvenu strategiju koja može smanjiti pobol, a time i troškove liječenja pneumokokne bolesti.(18,19)

U SAD-u je 2010. godine u kalendar cijepljenja (dječja dob) uvedeno 13-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (PCV13, od engl. *13-valent pneumococcal conjugate vaccine*), a potom i 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPSV23, od engl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*) koje sadrži antigene 12 serotipova sadržanih u PCV13 uz još 11 drugih serotipova pneumokoka. Uvođenje cijepljenja protiv pneumokoka rezultiralo je i padom incidencije rezistentnih serotipova pneumokoka, vjerojatno stoga jer je cijepljenje dovelo do pada cirkulacije rezistentnih serotipova sadržanih u cjepivu.(9,20)

Istraživanje provedeno u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu (2) pokazalo je da je u populaciji koja nije bila cijepljena protiv pneumokoka incidencija i smrtnost od IPB značajna. Tijekom ispitivanog četverogodišnjeg razdoblja (2010.-2013.) hospitalizirano je 130 bolesnika s dokazanom IPB od čega je sepsu imalo 8,4%, meningitis 33,1%, a bakterijemijsku pneumoniju 58,5% bolesnika. Ukupna smrtnost od IPB iznosila je 16,9%, u bolesnika s meningitisom 13,9%, s pneumonijom 17,1%, a u onih sa sepsom 27,3%. Smrtnost u bolesnika dobi ≥ 75 godina iznosila je 29,4%, a onih u dobi ≥ 85 godina čak 75%. Obzirom da su među kliničkim izolatima dokazanim u bolesnika dominirali serotipovi sadržani u cjepivima PCV13 (82,1%) i PPSV23 (94%) (2), jasno je da bi cijepljenje odrasle populacije protiv pneumokoka pridonijelo smanjenju morbiditeta i mortaliteta od IPB i u Hrvatskoj .

U Republici Hrvatskoj dostupne su dvije vrste pneumokoknog cjepiva koje se može primjeniti za odrasle.(21) Karakteristike i razlike pneumokoknih cjepiva navedene su u Tablici 2A i 2B.

Tablica 2A Karakteristike Pneumokoknih cjepiva

| | CJEPIVO | OSNOVNI SEROTIPOVI | DODATNI SEROTIPOVI |
|----------------------|----------------|--|--|
| POLISAHARIDNO | PCV13 | 1,3,4,5,6A,6B,7F,9V,14,18C,19A,19F,23F | |
| KONJUGIRANO | PPSV23 | svi gore navedeni, osim 6A | 2,8,9N,10A,11A,12F,15B,17F 20,22F,33F |

Legenda uz Tablicu 2A,2B

PCV13 (*pneumococcal conjugate vaccine*)= pneumokokno konjugirano cjepivo=13-valentno konjugirano cjepivo=PCV13

PPSV23 (*pneumococcal polysaccharide vaccine*)= pneumokokno polisaharidno cjepivo=23-valentno polisaharidno cjepivo=PPV23

Tablica 2B Razlike Pneumokoknih cjepiva

| | PPSV23 | PVC13 |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| antigen | polisaharidni | konjugirani (CMV 197) |
| Imunogenost od 2. mjeseca života | ne | da |
| Imunosna memorija | ne | da |
| Preporučena dob | od navršene 2. godine života | u bilo kojoj životnoj dobi |

Legenda uz Tablicu 2A,2B

PPSV23 (*pneumococcal polysaccharide vaccine*)= pneumokokno polisaharidno cjepivo=23-valentno polisaharidno cjepivo=PPV23

PCV 13(*pneumococcal conjugate vaccine*)= pneumokokno konjugirano cjepivo=13-valentno konjugirano cjepivo=PCV13

U Tablici 3 navedena je shema cijepljenja odraslih protiv pneumokoknih bolesti u Hrvatskoj, a temeljena je na Smjernicama za primjenu Pneumokoknih cjepiva u kliničkoj praksi koje su izradili:

Skupina za ispitivanje cjepiva Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i zarazne bolesti (*ESCMID Vaccine Study Group, EVASG*);

Europsko društvo za gerijatrijsku medicinu (*European Geriatric Medicine Society, EUGMS*);

Svjetsko udruženje za zarazne bolesti i imunološke poremećaje (*World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders, WAidid*).

Na međunarodne smjernice referira se i Program Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo iz 2016. godine o provođenju aktivne imunizacije za prevenciju pneumokoknih bolesti visokorizičnih bolesnika. Cijepljenje protiv pneumokoknih bolesti nije obvezatno (na teret HZZO-a, distribucija putem Zavoda za javno zdravstvo).(23)

Tablica 3. Shema cijepljenja odraslih protiv pneumokoknih bolesti u Hrvatskoj

| | cijepni status | početna doza | dodatna doza |
|--|--|--|---|
| Odrasli u dobi od 65 ili više godina | Prethodno necijepljeni pneumokoknim cjevivom | 1 doza cjeviva PCV13 | 1 doza cjeviva PPSV23 (> 6 mjesec nakon posljednje doze cjeviva PCV13) |
| | Prethodno cijepljeni (PPSV 23) | 1 doza cjeviva PCV13 (> 1 godine nakon posljednje doze cjeviva PPSV23) | nije potrebna |
| Imuno-kompromitirane odrasle osobe*neovisno o životnoj dobi | Prethodno necijepljeni pneumokoknim cjevivom | 1 doza cjeviva PCV13 | 1 doza cjeviva PPSV23 > 8 tjedana nakon doze cjeviva PCV13 kod mlađih od 65 godina > 6 mjeseci nakon doze cjeviva PCV13 kod starijih od 65 godina |
| | Prethodno cijepljeni (PPSV 23) | 1 doza cjeviva PCV13 (> 1 godine nakon posljednje doze cjeviva PPSV23) | 1 doza cjeviva PPSV23 5 godina nakon 1. doze cjeviva PPSV23 kod mlađih od 65 godina kod starijih od 65 godina docijepljivanje nije potrebno |

Legenda uz Tablicu 3

*Bolesnici s asplenijom ili bolešću srpastih stanica; bolesnici s primarnim imunodeficiencijskim poremećajima; bolesnici s HIV infekcijom; bolesnici sa solidnim ili hematološkim tumorima; bolesnici podvrgnuti presađivanju hematopoetskih matičnih stanica; kandidati za presađivanje solidnih organa i primatelji takvih organa; terminalna faza srčane, bubrežne, jetrene ili plućne bolesti; bolesnici s kroničnom upalnom bolešću koji primaju imunosupresivnu terapiju; i kandidati za ugradnju umjetne pužnice.

Na temelju dosadašnjih saznanja, literaturnih podataka, te Programa Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo iz 2016. godine o provođenju aktivne imunizacije za prevenciju pneumokoknih bolesti visokorizičnih bolesnika i osoba starijih od 65 godina života možemo zaključiti:

Rizik od pneumokokne pneumonije i IPB-a povećan je kod djece mlađe od 5 godina i odraslih osoba starijih od 65 godina, u odraslih osoba s kroničnom plućnom, srčanom, jetrenom i bubrežnom bolešću, te u stanjima imunodeficijencije.(1A;reference 9,10,12,13,22,23)

Okolišni faktori, poput virusne infekcije (npr. gripe), mogu povećati rizik od razvoja IPB-a ili pneumokokne pneumonije.(1A; reference 10,23)

Cijepljenjem protiv pneumokoknih bolesti odraslih osoba smanjuje se pobol od IPB-a i pneumokokne pneumonije. Učinkovitost cjepiva je nešto manja u osoba starijih od 65 godina, te u imunokompromitiranih bolesnika.(1B, reference 22,23,24,25)

Cijepljenje protiv pneumokoknih bolesti kod imunokompromitiranih, i kod osoba starijih od 65 godina polisaharidnim cjepivom PPSV23 manje je učinkovito u smanjenju pobola od IPB, a nema sigurnih dokaza o uspješnosti spriječavanja pneumokokne pneumonije.(1B; reference 26,27,28)

Cijepljenjem protiv pneumokoknih bolesti odraslih osoba starijih od 65 godina konjugiranim cjepivom PCV13 postiže se bolja zaštita nego kad se koristi polisaharidno cjepivo PPSV23 jer dolazi do smanjivanja kolonizacije Pneumokokom u gornjim dišnim putevima, te smanjivanjem pobola ne samo od IPB već i od pneumokokne pneumonije.(1B; referenca 29)

Ove tvrdnje temeljene su na razini i stupnju dokaza utvrđenima u smjernicama KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).(30) (Tablica 4 i 5)

Tablica 4. Razina dokaza u smjernicama prema KDIGO (30)

| | RAZINA UTJECAJA SMJERNICA | | |
|--|---|---|---|
| RAZINA | na bolesnike | na liječnike | na odlučivanje |
| Razina 1 MI PREPORUČUJEMO | Većina bolesnika bi željela preporučenu terapiju | Kod većine bolesnika bi trebalo primijeniti preporučenu radnju | Smjernica može biti osnova za preporučenu primjenu |
| Razina 2 MI SAVJETUJEMO | Veliki broj bolesnika bi želio preporučenu radnju | Različite opcije mogu biti primijenjene, potreban je individualni pristup | Smjernica treba raspravu prije preporučene primjene |

Tablica 5. Stupanj dokaza u smjernicama prema KDIGO (30)

| | RAZINA UTJECAJA SMJERNICA | |
|----------------|----------------------------------|--|
| STUPANJ | kvaliteta dokaza | značenje |
| A | visoka | Podaci potječu iz mnogostrukih randomiziranih kliničkih ispitivanja ili meta analiza |
| B | srednja | Podaci potječu iz jednog randomiziranog kliničkog ispitivanja i velikih nerandomiziranih studija |
| C | niska | Usuglašeno mišljenje stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivnih studija i registara |

PREVENCIJA PNEUMOKOKNIH BOLESTI U KRONIČNIH BUBREŽNIH BOLESNIKA

HDNDT preporuča provesti cijepljenje u bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti (23):

1. Bolesnici koji su kandidati za transplantacijsko liječenje ili su transplantirani (cijepljenje provesti prije ili 2-6 mjeseci nakon transplantacije)
2. Bolesnici koji nadomještaju bubrežnu funkciju hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom
3. Bolesnici u završnom (V) stadiju bubrežne bolesti koji se liječe konzervativno
4. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti stadij I-V koji imaju jedan ili više komorbiditeta; kronična plućna bolest, kronična srčanožilna bolest, kronična uznapredovala jetrena bolest, šećerna bolest
5. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti stadij I-V sa primarnim imunodeficijencijama
6. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti stadij I-V koji su inficirani virusom HIV-a
7. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti stadij I-V koji su splenektomirani (cijepljenje provesti prije ili 2 mjeseca nakon splenektomije)
8. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti stadij I-V sa solidnim ili hematološkim tumorima (cijepljenje provesti 3 mjeseca po završetku kemoterapije)
9. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti stadij I-V s kroničnom upalnom bolešću koji primaju imunosupresivnu terapiju

PLAN I PROVEDBA CIJEPLJENJA PNEUMOKOKNIH BOLESTI U KRONIČNIH BUBREŽNIH BOLESNIKA

13-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (PCV13) primjenjuje se jednokratno, intramuskularno (R Prevenar 13, Pfizer)

23-valentno polisaharidno cjepivo (PPSV23) primjenjuje se intramuskularno ili subkutano jednom u 5 godina, ali za starije od 65 godina u trenutku prvog cijepjenja primjenjuje se jednokratno (R Pneumo 23, Pneumovax 23, Merck Sharp & Dohme Corp)

Opće kontraindikacije za cijepjenje su akutne bolesti, febrilna stanja, preosjetljivost na komponente cjepiva.

Potrebno je provjeriti da li je bolesnik do sada cijepljen i kojom vrstom cjepiva (anamneza, Lokalna epidemiološka služba, liječnici obiteljske medicine).

Ukoliko bolesnik nije ranije cijepljen preporuča se prvo primijeniti 13-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (PCV13) u jednoj dozi, intramuskularno, a potom, nakon 6 mjeseci do godinu dana primijeniti 23-valentno polisaharidno cjepivo (PPSV23) u jednoj dozi, intramuskularno ili subkutano (docjepljivanje PPSV23 ponoviti za 5 godina u mlađih od 65 godina).

Ukoliko je bolesnik ranije cijepljen 13-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom (PCV13), nakon 6 mjeseci do godinu dana primijeniti 23-valentno polisaharidno cjepivo (PPSV23) u jednoj dozi, intramuskularno ili subkutano (docjepljivanje PPSV23 ponoviti za 5 godina u mlađih od 65 godina).

Ukoliko je bolesnik ranije cijepljen 23-valentnim polisaharidnim cjepivom (PPSV23) potrebno je nakon godine dana primijeniti 13 valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (PCV13) u jednoj dozi, intramuskularno (docjepljivanje PPSV23 ponoviti za 5 godina od prve primjene u mlađih od 65 godina).

ZAKLJUČAK

Iako se cijepljenje smatra jednim od najdjelotvornijih i najisplativijih javnih zdravstvenih mjera koje se mogu poduzeti, stopa cijepljenja odraslih osoba nije zadovoljavajuća.

Prevenција pneumokoknih bolesti u odraslih osoba sa kroničnim komorbiditetima, te u starijih od 65 godina bez obzira na komorbiditete, smanjuje pobol, stopu hospitalizacija, stopu smrtnosti, zdravstvene troškove, a poboljšava kvalitetu života. Kronična bubrežna bolest vrlo često je praćena komorbiditetima, osobito predzavršni i završni stadij kada se bubrežna bolest nadomješta transplantatom ili dijalizom. PCV13 i PPV23 cjepiva su klinički učinkovita, dobro su podnošljiva i mogu se koristiti za individualnu zaštitu odraslih osoba od pneumokokne pneumonije i IPD-a .

LITERATURA

1. Kuzman I. Streptococcus pneumoniae. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. Zagreb. Profil;2010.
2. Turalija I, Kljaković Gašpić M, Čivljak R i sur. Invasive pneumococcal disease in adults before the introduction of mandatory vaccination in Croatia: a retrospective study, 2010-2013. Croatian Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases with International Participation, Rovinj (2013).
3. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R i sur. Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae by Adults and Children in Community and Family Settings. Clin Infect Dis 2004;38(5):632-39.
4. Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. Vaccine 2010;28(31):4955-60.
5. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax 2012;67:71–79.
6. Lode HM. Managing community-acquired pneumonia: a European perspective. Respir Med 2007;101:1864–73.
7. Lexau CA, Lynfield R, Danila R i sur. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2005;294(16):2043–51.
8. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. 2015. Dostupno na: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-778FR>. Pristupljeno: 12.10.2018.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(34):1102-06.
10. Musher DM. U: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. izd Philadelphia. Elsevier 2010;2623–42.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention Of Pneumococcal Infections Secondary To Seasonal And 2009 H1N1 Influenza Viruses Infection. Dostupno na: www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/provider/provider_pneumococcal.htm. Accessed March 2015. Pristupljeno: 15.10.2018.
12. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA i sur. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012;65:17–24.
13. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical condition simplifications for prevention strategies. *BMC Infect Dis* 2008;8:96.
14. Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. *Adv Ther* 2014;31(10):1011-44.
15. Viegi G, Pistelli R, Cazzola M i sur. Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy. *Respir Med* 2006;100:46–55.
16. Nelson JC, Jackson M, Yu O i sur. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine* 2008;26:4947–54.
17. Ewig S, Birkner N, Strauss R i sur. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64(12):1062-69.
18. Prato R, Tafuri S, Fortunato F, Martinelli D. Why it is still important that countries know the burden of pneumococcal disease. *Hum Vaccin* 2010;6(11):918–21.
19. Icardi G, Sticchi L, Bagnasco A, Iudici R, Durando P. Pneumococcal vaccination in adults: rationale, state of the art and perspectives. *J Prev Med Hyg* 2012;53(2):78-84.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13- valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for 26 use among children - Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59(9):258–61.

21. Program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom od: tuberkuloze, hepatitisa A i B, bjesnoće, žute groznice, kolere, trbušnog tifusa, tetanusa, malarije, streptokokne bolesti, Haemophilus influenzae - invazivne bolesti i meningokokne bolesti, u 2014-2016. godini. Dostupno na: www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Microsoft-Word-trogodišnji-program-2-2014-2016-FINAL-_18_7_2013. Pristupljeno: 20.10.2018.

22. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumonia.2013. Dostupno na: www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu12. Pristupljeno: 20.10.2018.

23. Centers for Disease Control and Health Alert Network (HAN) Info Service Message: 2009 H1N1 Pandemic Update: Pneumococcal Vaccination Recommended to Help Prevent Secondary Infections. 2009. Dostupno na: www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/provider/provider_pneumococcal.htm. Pristupljeno: 21.10.2018.

24. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD000422.

25. Esposito S, Bonannib P, Maggic S, Tand L, Ansaldie F, Lopalcof PL i sur. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). Hum Vaccin Immunother. 2016. Dostupno na : <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1150396>. Pristupljeno: 22.10.2018.

26. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: A comparison of meta-analyses. Eur J Epidemiol 2004;19:353-63.

27. Conaty S, Watson I, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine*. 2004;22:3214-24.
28. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T i sur. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010. doi: 10.1136/bmj.c1004
29. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M i sur. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544.
30. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti-stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP. *Acta Med Croat*. 2014;68(2):215-21.