

Invazivna pneumokokna bolest u odraslih nakon uvođenja obveznog cijepljenja protiv pneumokokne bolesti

Draženović, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:810100>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karla Draženović

**Invazivna pneumokokna bolest u odraslih
nakon uvođenja obveznog cijepljenja protiv
pneumokokne bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karla Draženović

**Invazivna pneumokokna bolest u odraslih
nakon uvođenja obveznog cijepljenja protiv
pneumokokne bolesti**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Roka Čivljaka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis i objašnjenje kratica

CDC – Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (od engl. *Centers for Disease Control and Prevention*)

ELISA – enzimski imunotest (od engl. *enzyme linked immunosorbent assay*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (od engl. *human immunodeficiency virus*)

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IPB – invazivna pneumokokna bolest

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

NVT – serotipovi koji nisu sadržani u cjepivima (od engl. *non-vaccine serotypes*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (od engl. *polymerase chain reaction*)

PCV – konjugirano pneumokokno cjepivo (od engl. *pneumococcal conjugate vaccine*)

PCV7 – 7-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (od engl. *7-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PCV13 – 13-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (od engl. *13-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PCV20 – 20-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (od engl. *20-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PPSV23 – 23-valentno polisaharidno pneumokokno cjepivo (od engl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*)

SAD – Sjedinjene Američke Države

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
1. Uvod	1
2. Hipoteza	8
3. Ciljevi rada	9
4. Ispitanici i metode	10
5. Rezultati	12
6. Rasprava	28
7. Zaključci	33
8. Zahvale	34
9. Literatura	35
10. Životopis	41

Sažetak

Invazivna pneumokokna bolest u odraslih nakon uvođenja obveznog cijepljenja protiv pneumokokne bolesti

Uvod: Invazivna pneumokokna bolest (IPB) teži je oblik bolesti uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae* koja se može dokazati u primarno sterilnim uzorcima. U općoj populaciji IPB značajno doprinosi morbiditetu i mortalitetu, osobito u djece, osoba dobi ≥ 65 godina te imunokompromitiranih zbog čega predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Uspješan način sprječavanja IPB je cijepljenje.

Ispitanici i metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje u odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog IPB na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije. Obuhvaćeno je razdoblje od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2022. godine.

Rezultati: Tijekom ispitivanog razdoblja hospitalizirano je 389 bolesnika s IPB, od toga 214 (55,5 %) muškaraca. Godišnja incidencija IPB u odraslih u ispitivanom razdoblju kretala se 0,6 – 4,1/100 000 stanovnika godišnje. Čak 185 (47,6 %) ispitanika bilo je iz dobne skupine ≥ 65 godina, a čak 309 (79,4 %) ≥ 50 godina. U 331 (85,1 %) bolesnika utvrđen je ≥ 1 čimbenik rizika, a najčešći je bio dob ≥ 65 godina. Najčešća klinička prezentacija bila je pneumonija (66,3 %), potom meningitis (20,3 %) te sepsa (13,4 %). Preživjelo je 325 (83,5 %), a umrlo 64 (16,5 %) bolesnika. Indikaciju za cijepljenje protiv pneumokokne bolesti imalo je 249 (64,0 %) bolesnika, ali je samo 11 (4,4 %) bolesnika bilo cijepljeno. Serotip pneumokoka je određen u 233 (59,9 %) izolata. Najčešći serotip bio je serotip 3 koji je dokazan u 49/233 (21 %) bolesnika. Od potvrđenih serotipova, 180 (77,3 %) pripada serotipovima koji su uključeni u PCV13 cjepivo, 208 (89,3 %) serotipovima uključenim u PCV20 cjepivo, a 212 (91,0 %) serotipovima uključenim u PPSV23 cjepivo.

Zaključak: Uvođenje cijepljenja protiv pneumokokne bolesti dovelo je do pada incidencije i mortaliteta od invazivne pneumokokne bolesti u odraslih. U cilju postizanja daljnjeg pada morbiditeta i mortaliteta od IPB potrebno je povećati cijepni obuhvat u odraslih, osobito u osoba s čimbenicima rizika.

Ključne riječi: *Streptococcus pneumoniae*, invazivna pneumokokna bolest, cijepljenje, odrasli, ishodi, čimbenici rizika

Summary

Invasive pneumococcal disease in adults after the introduction of mandatory pneumococcal vaccination

Background: Invasive pneumococcal disease (IPD) is a severe form of illness caused by the bacterium *Streptococcus pneumoniae*, which can be detected in primarily sterile samples. IPD significantly contributes to morbidity and mortality in the general population, particularly in children, individuals ≥ 65 years of age, and immunocompromised, making it a significant public health concern. Vaccination is a successful way to prevent IPD.

Material and methods: A retrospective study was conducted on adult patients hospitalized due to IPD in the City of Zagreb and Zagreb County. The study period spanned from January 1, 2010, to December 31, 2022.

Results: During the study period, 389 patients with IPD were hospitalized, of which 214 (55.5%) were male. The annual incidence of IPD in adults ranged from 0.6 to 4.1 per 100,000 population. A total of 185 (47.6%) participants were aged ≥ 65 years, and 309 (79.4%) were aged ≥ 50 years. In 331 (85.1%) patients, at least one risk factor was identified, with the most common being age ≥ 65 years. The most frequent clinical presentation was pneumonia (66.3%), followed by meningitis (20.3%) and sepsis (13.4%). Out of the total, 325 (83.5%) patients survived, while 64 (16.5%) died. Among the patients, 249 (64.0%) had an indication for pneumococcal vaccination, but only 11 (4.4%) were actually vaccinated. Pneumococcal serotype was determined in 233 (59.9%) isolates with serotype 3 being the most frequent (49/233, 21%). Of the confirmed serotypes, 180 (77.3%) belonged to serotypes included in the PCV13 vaccine, 208 (89.3%) belonged to serotypes included in the PCV20 vaccine, and 212 (91.0%) belonged to serotypes included in the PPSV23 vaccine.

Conclusion: The introduction of pneumococcal vaccination has led to a decrease in the incidence and mortality of IPD in adults. To further reduce the morbidity and mortality from IPD, it is necessary to increase vaccine coverage in adults, particularly in individuals with risk factors.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, vaccination, adults, outcomes, risk factors

1. Uvod

Invazivna pneumokokna bolest (IPB) teži je oblik bolesti uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) koja se u tom slučaju može dokazati u primarno sterilnim uzorcima (npr. cerebrospinalnoj tekućini, krvi, pleuralnom punktatu). U općoj populaciji invazivna pneumokokna bolest značajno doprinosi morbiditetu i mortalitetu, a osobito u djece, osoba starijih od 65 godina te imunokompromitiranih osoba zbog čega predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Prema podacima Centara za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC, od engl. *Centers for Disease Control and Prevention*) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), 2017. godine prijavljeno je više od 31 000 slučajeva invazivne pneumokokne bolesti što čini incidenciju od 9,4/100 000 stanovnika, od čega je umrlo više od 3 500 osoba (1). O značaju ovog javnozdravstvenog problema govori i podatak da je za troškove liječenja IPB u 2006. godini u Ujedinjenom Kraljevstvu izdvojeno oko milijardu funti (2).

Uzročnik invazivne pneumokokne bolesti je bakterija *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), gram-pozitivni, alfa hemolitički fakultativni anaerob koji često vidimo u obliku parova (diplokoka), a katkad tvori male nakupine ili kratke lance. Za rast pneumokoka potrebna je obogaćena podloga, kao što je krvni agar, i povećana koncentracija CO₂ (3,4). Somatski dio pneumokoka sadržava proteinski M-antigen i polisaharidni C-antigen. M-antigen karakterističan je za svaki tip pneumokoka, dok je C-antigen zajednički svim tipovima pneumokoka. Najvažnije patogeno obilježje pneumokoka dolazi od polisaharidne kapsule koja poput hidrofilnog gela obavija mikroorganizam. Na taj način kapsula štiti bakteriju jer sprječava njenu fagocitozu (4).

Kapsula je izgrađena od polisaharidnih polimera koji se prezentiraju kao različiti antigeni na temelju kojih diferenciramo pneumokoke po serotipovima. Do 1940. godine opisano je više od 80 različitih serotipova pneumokoka, a do 2020. njih 100, od kojih 8 – 10 najčešćih serotipova uzrokuje većinu invazivnih pneumokoknih bolesti u čovjeka (1,4), što znači da neki serotipovi imaju veći virulencijski i epidemijski potencijal, a drugi manji (1,5,6). Zastupljenost pojedinih serotipova razlikuje se ovisno o dobi. Tako su u odrasloj populaciji češći serotipovi 1, 3, 4, 7, 8, 9, 12 i 14, dok su kod djece češći serotipovi 1, 4, 6, 9, 14, 18, 19 i 23 (4).

Rizik smrti može ovisiti o serotipu pneumokoka. Tako se u studiji provedenoj u Švicarskoj pokazalo da je rizik smrti od IPB veći ukoliko se radilo o infekciji uzrokovanoj

serotipovima 3, 19A i 19F (7). Osim toga, serotip pneumokoka može imati značajan učinak i na oblik bolesti. U prethodno navedenoj studiji pokazalo se da pojedini serotipovi pneumokoka češće uzrokuju određeni oblik bolesti. Primjerice, utvrđeno je da meningitis češće uzrokuju serotipovi 35, 15, 11, 18C i 23F (7).

Nazofarinks je ekološko stanište pneumokoka gdje se može dokazati u 5 – 10% zdravih odraslih i u 20 – 70 % zdrave djece, najčešće predškolske dobi. Rezervoar pneumokoka isključivo je čovjek. Načini prijenosa pneumokoka su direktnim kontaktom, kapljičnim putem i autoinokulacijom. Zbog toga je incidencija pneumokoknih bolesti najveća tijekom zime i u rano proljeće kada osobe češće borave u zatvorenim prostorima (npr. vrtići, domovi za starije, vojarne, škole) (1,4). Prospektivnim epidemiološkim istraživanjem utvrđeno je da prva kolonizacija dojenčeta nastaje u pravilu u šestom mjesecu života i da to kliconoštvo može trajati do četiri mjeseca. U odraslih trajanje kliconoštva ovisi o serotipu, ono može trajati od jednog mjeseca sve do godine dana. Isto tako čovjek može istovremeno biti koloniziran s više serotipova, a tijekom života može biti više puta koloniziran pneumokokom (4).

Pneumokok u ljudi uzrokuje dvije skupine bolesti: invazivnu i neinvazivnu (sluzničnu). Neinvazivni oblici bolesti (sinusitis, otitis media i nebakterijemijaska pneumonija) češći su od invazivnih oblika bolesti (bakterijaska pneumonija, meningitis i sepsa) koji nastaju prodorom pneumokoka kroz sluznicu dišnog sustava u krvotok (8). Bakterijemija je najčešća manifestacija IPB, posebno u djece u dobi ≤ 2 godine. Prema podacima CDC-a, u djece dobi ≤ 2 godine bakterijemija čini otprilike 40 % invazivne pneumokokne bolesti (1). U odrasloj populaciji, bakterijemija se obično javlja uz pneumoniju ili meningitis (9). Prema jednom istraživanju provedenom u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu izoliranu bakterijemiju imalo je 9,2 % bolesnika hospitaliziranih zbog IPB, dok je pneumoniju imalo 58 % bolesnika (10).

Etiološka dijagnoza invazivne pneumokokne bolesti postavlja se dokazom pneumokoka jednom od direktnih ili indirektnih mikrobioloških metoda. Osnovnu bakteriološku dijagnostiku čine kultura i izravni mikroskopski pregled uzoraka (iskašljaj, likvor, i dr.) obojenih prema Gramu. Nedostatak ovih metoda je niska osjetljivost i specifičnost, što ima ograničavajuće učinke pri obradi samih uzoraka. Ukoliko se radi o primarno sterilnim materijalima (krv, likvor, ascites, punktati apscesa i zglobne tekućine), nema tih nedostataka i pozitivan nalaz nedvojbeno potvrđuje etiologiju i dokaz je IPB (4).

Danas se u dijagnostici IPB koriste i različite brze metode za otkrivanje polisaharidnih antigena pneumokoka u iskašljaju i tjelesnim tekućinama (serum, mokraća, likvor, pleuralni izljev), kao suprotnosmjerna imunoelktroforeza, enzimski imunotest (ELISA, od engl. *enzyme linked immunosorbent assay*). Prednost ovih metoda je mogućnost identifikacije antigena u svega nekoliko sati, osim toga može se detektirati antigen unatoč prethodnom antimikrobnom liječenju. Također, pneumokok možemo dokazati i lančanom reakcijom polimeraze (PCR, od engl. *polymerase chain reaction*) (4).

Definitivna etiološka dijagnoza IPB postavlja se izolacijom i kultivacijom pneumokoka iz primarno sterilnih uzoraka (krv, likvor, i dr.) (1,4). Bakterijemija je česta pojava u pneumokoknoj pneumoniji, ali se u kliničkoj praksi potvrdi u manje od 20 % bolesnika s pneumonijom. Za razliku od hemokulture, kultivacija pneumokoka iz likvora u bolesnika s meningitisom je gotovo uvijek uspješna (1,4).

Incidencija invazivne pneumokokne bolesti u populaciji ovisi o mnogim čimbenicima: godišnjem dobu, geografskom položaju, dobi bolesnika, komorbiditetima, cijepljenom statusu i serotipu uzročnika. Najveća je incidencija u zimi i rano proljeće kada je i najviša incidencija virusnih respiratornih infekcija. Također, invazivna pneumokokna bolest je češća u nekih rasnih skupina, poput osoba porijeklom iz Afrike, Aljaske, američkih domorodaca (4). Incidencija je veća u krajnjim dobnim skupinama (u djece dobi < 2 godine i odraslih osoba dobi ≥ 65 godina), kao i u osoba s komorbiditetima (7,11). Prema podacima iz 2010. godine, incidencija IPB-a u SAD-u u dojenčadi do prve godine života iznosila je 34,2/100 000 stanovnika, u osoba ≥ 65 godina 36,4/100 000 stanovnika, a u prethodno zdravoj odrasloj populaciji u dobi 18 – 34 godine 3,8/100 000 stanovnika (12).

Prema hrvatskim podacima, incidencija IPB u odraslih bolesnika u dobi 20 – 49 godina iznosi 1,9/100 000 stanovnika, u dobi 50 – 64 godine iznosi 2,7/100 000 stanovnika, dok je u dobi ≥ 65 godina najveća te iznosi 4,5/100 000 stanovnika (13). Ova studija obuhvatila je razdoblje od 2005. do 2019. godine te prikazuje incidenciju IPB-a prije uvođenja obveznog cijepljenja protiv pneumokokne bolesti u djece u Hrvatskoj. Početkom 2000.-ih godina provedena je studija procjene incidencije IPB u dječjoj dobi u Hrvatskoj. Prema rezultatima te studije, godišnja incidencija IPB u djece u dobi < 2 godine iznosi 36,8/100 000, u dobi od dvije do pet godina 16,3/100 000, te u dobi > 5 godina iznosi 2,9/100 000 djece (14).

Incidencija invazivne pneumokokne bolesti u osoba s komorbiditetima veća je od one u osoba bez komorbiditeta. Prema podacima CDC-a, u osoba zaraženih HIV-om incidencija IPB iznosi 173/100 000 osoba zaraženih HIV-om, a u osoba s hematološkim malignim bolestima incidencija iznosi 186/100 000 osoba s hematološkom malignom bolesti (15). Osim gore navedenih bolesti, i druge bolesti i stanja povećavaju rizik IPB:

- kronična kardiovaskularna bolest (npr. kardiomiopatije, zatajenje srca, bolesti srčanih zalistaka),
- kronična bolest pluća (npr. kronična opstruktivna plućna bolest, astma, emfizem),
- kronično zatajenje bubrega ili nefrotski sindrom,
- kronična bolest jetre (npr. ciroza),
- šećerna bolest (tip 1 i tip 2),
- funkcionalna ili anatomska asplenija ili hiposplenija,
- imunosupresivna stanja (npr. zaraza HIV-om, maligne bolesti, multipli mijelom, prirodene imunodeficijencije),
- primatelji transplantata (solidni organi i hematopoetske stanice),
- bolesnici s patološkim otjecanjem cerebrospinalne tekućine (npr. nakon traume glave),
- alkoholizam,
- pušenje duhana (4,7,16,17).

Incidencija IPB-a ovisi i o serotipu pneumokoka i cijepljenom statusu. Uvođenjem 7-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV7, od engl. *7-valent pneumococcal conjugate vaccine*) 2002. godine i 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (PCV13, od engl. *13-valent pneumococcal conjugate vaccine*) 2010. godine u obvezni program cijepljenja djece u Kanadi, uočeno je smanjenje incidencije serotipova pneumokoka sadržanih u PCV7 i PCV13, a povećanje incidencije serotipova pneumokoka sadržanih u PPSV23 i necijepljenih serotipova pneumokoka (18).

Zbog prethodno navedenih razloga, u većini razvijenih zemalja, pa i Hrvatskoj, preporuča se cijepljenje protiv pneumokoka osoba koje imaju čimbenike rizika za razvoj IPB s ciljem smanjenja morbiditeta i mortaliteta od IPB u populaciji kao i svih drugih negativnih učinaka IPB na zdravlje pučanstva (1,11,19,20).

Lijek prvog izbora u liječenju invazivne pneumokokne bolesti bio je penicilin do pojave rezistencije. Širokom kliničkom primjenom penicilina, pneumokok je razvio rezistenciju na penicilin, što danas uvelike otežava liječenje pneumokoknih bolesti. Osim rezistencije na penicilin, pneumokok je razvio rezistenciju i na brojne druge antibiotike. Već 1943. godine zabilježena je rezistencija na sulfonamide, 1963. na tetracikline, a 1967. na eritromicin, nešto kasnije i na koamoksiklav te na prvu i drugu generaciju cefalosporina. U današnje vrijeme prisutna je visoka rezistencija i na makrolide, a i na kinolone (4).

U svijetu se bilježi stalni porast rezistencije pneumokoka na penicilin i druge beta-laktamske antibiotike te makrolide. Prema podacima iz 2016. godine, u Kini je visoko rezistentno na penicilin 51,6 % izolata, a 12,3 % izolata pokazuje intermedijarnu osjetljivost. Rezistencija na makrolide je izrazito visoka, u nekim zemljama iznosi do 90 %, pa makrolide ne treba primjenjivati u empirijskoj terapiji pneumoknih bolesti (21). Rezistencija na antibiotike sve je veći problem i u Europi. U Europi je na penicilin rezistentno između 8,4 i 20,7 % kliničkih izolata, a na eritromicin je rezistentno između 14,7 i 17,1 % kliničkih izolata (22). Prema podacima iz 2021. godine u Hrvatskoj je rezistencija na penicilin između 4 i 21%, dok rezistencija na makrolide (azitromicin, eritromicin) iznosi oko 28 % (23).

Zbog visoke rezistencije, danas se kod sumnje na IPB kao empirijska terapija češće koriste cefalosporini treće generacije i vankomicin, za koje za sada nije razvijena rezistencija u Europi (24). U slučaju dokazane dobre osjetljivosti izolata na penicilin potrebno je deeskalirati terapiju i primijeniti užespektralni penicilin iste djelotvornosti.

Obzirom na porast rezistencije pneumokoka na brojne antibiotike, koristan je način sprječavanja ove bolesti primjenom pneumokoknog cjepiva (21). Primjenom konjugiranog i polisaharidnog cjepiva diljem svijeta zabilježen je pad incidencije invazivne pneumokokne bolesti, ali i smanjenje kolonizacije nazofarinksa (25,26).

Prvo cjepivo protiv pneumokoka licencirano je 1977. godine, a 1983. godine, zamijenjeno je 23-valentnim polisaharidnim pneumokoknim cjepivom (PPSV23, od engl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*) koje se i danas koristi. PPSV23 sastoji se od mješavine pročišćenih kapsularnih polisaharida 23 serotipa pneumokoka (serotipova 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 20, 22F, 23F i 33). Polisaharidno cjepivo potiče stvaranje protutijela na pneumokok koja

pomoću opsonizacije i fagocitoze dovode do smrti stanice. Većinu pneumokoknih infekcija u odraslih uzrokuju serotipovi sadržani u ovom cjepivu (4).

Budući da polisaharidno cjepivo nije dovoljno imunogeno u osoba < 2 godine, početkom 2000.-ih godina širom svijeta uvodi se konjugirano cjepivo protiv pneumokoka. Prvo konjugirano cjepivo, 7-valentno konjugirano cjepivo, licencirano je 2000. godine u SAD-u. Godine 2010. zamijenjeno ga je 13-valentno konjugirano cjepivo koje je i danas u uporabi (1). U 2022. godini registrirano je i novo 20-valentno konjugirano cjepivo koje sadrži 20 polisaharida najčešćih serotipova uzročnika (serotipove 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F) (27).

Konjugirano cjepivo (PCV, od engl. *Pneumococcal Conjugate Vaccine*,) sadržava polisaharidne antigene koji su konjugirani na proteinski nosač. Danas je u uporabi 13-valentno konjugirano cjepivo koje sadrži 13 polisaharida najčešćih serotipova uzročnika (serotipove 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F). Konjugirano cjepivo, u odnosu na polisaharidno, potiče stvaranje sluzničke imunosti. Sluznička imunost sprječava kolonizaciju nazofaringska i time dolazi do smanjenja udjela kliconoša, a posljedica je stvaranje kolektivne imunosti (25,26).

Godine 2000. u SAD-u je uvedeno PCV7 cjepivo u obvezni program cijepljenja djece. Zabilježen je pad incidencije u djece < 5 godina koja su bila obuhvaćena cijepljenjem. Istovremeno, zabilježen je pad incidencije i u starije djece i u odraslih, stvaranjem kolektivne imunosti. Godine 2010. PCV7 je zamijenjeno PCV13 cjepivom. Do zamjene je došlo zbog porasta određenih serotipova (npr. 19A) koje je ovo cjepivo sada pokrivalo (1). Na području Europe, PCV7 cjepivo uvedeno je između 2006. i 2008. godine u obvezni program cijepljenja djece. U razdoblju između 2009. i 2011. ono je zamijenjeno PCV13 cjepivom (28).

Za to vrijeme u Hrvatskoj su postojale samo preporuke Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) koga treba cijepiti. Prema navedenim preporukama, konjugirano cjepivo preporučalo se svim osobama dobi od 2 mjeseca starosti s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom, imunokompromitirane osobe, te imunokompetentne osobe s kohlearnim implantatima i stanjima koja dovode do izloženosti cerebrospinalnog likvora infekciji. Polisaharidno cjepivo preporučalo se svim osobama starijim od dvije godine s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom, imunokompromitiranim osobama, te imunokompetentnim osobama s kroničnom bolesti srca, pluća, bubrega, jetre,

dijabetesom melitusom, alkoholizmom, kohlearnim implantatom te stanjima koja dovode do izloženosti cerebrospinalnog likvora infekciji (29). Cijepljenje protiv pneumokoka u Hrvatskoj je tek 2019. godine uvršteno u Hrvatski nacionalni program imunizacije (NIP) i to samo za djecu, prema shemi: 8 tjedana – 16 tjedana – 12 mjeseci (30).

Hrvatski zavod za javni zdravstvo (HZJZ) 2021. godine revidirao je preporuke za cijepljenje odrasle populacije protiv pneumokokne bolesti. Savjetuje se da imunokompetentne osobe prime samo PPSV23, dok se imunokompromitiranim i aspleničnim pacijentima preporučuje cijepljenje s oba cjepiva, s tim da se prvo primijeni PCV13 (31). Za sada nema podataka o učinku uvođenja cijepljenja protiv pneumokokne bolesti u odraslih u Republici Hrvatskoj.

2. Hipoteza

Uvođenjem cijepljenja protiv pneumokokne bolesti smanjena je incidencija i mortalitet invazivne pneumokokne bolesti u odraslih osoba u Hrvatskoj.

3. Ciljevi rada

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati je li uvođenje cijepljenja protiv pneumokokne bolesti utjecalo na incidenciju i mortalitet od invazivne pneumokokne bolesti u odraslih.

Specifični ciljevi bili su:

- 1) odrediti incidenciju invazivne pneumokokne bolesti u odraslih na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije,
- 2) odrediti udio komorbiditeta i čimbenika rizika u odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti,
- 3) odrediti cijepljeni status odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti za cijepljenje protiv pneumokokne bolesti,
- 4) odrediti broj odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti koji su imali indikaciju za cijepljenje, a nisu cijepljeni,
- 5) odrediti udio i smrtnost pojedinih kliničkih oblika invazivne pneumokokne bolesti u ispitivanom razdoblju,
- 6) odrediti zastupljenost pojedinih serotipova pneumokoka u kliničkim izolatima te promjene u zastupljenosti pojedinih serotipova tijekom ispitivanog razdoblja,
- 7) analizirati zastupljenost serotipova sadržanih u cjepivima protiv pneumokoka u kliničkim izolatima.

4. Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom povijesti bolesti i otpusnih pisama odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije, u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2022. godine. Uključeni su odrasli bolesnici hospitalizirani u svim zagrebačkim bolnicama u kojima se liječe bolesnici s IPB: Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinička bolnica Dubrava, Klinička bolnica Merkur i Klinička bolnica Sveti Duh.

Analizom su obuhvaćeni svi odrasli bolesnici (dobi \geq 18 godina) kojima je bolest etiološki potvrđena dokazom bakterije *Streptococcus pneumoniae* iz primarno sterilnih uzoraka. U istraživanje nisu uključene osobe mlađe od 18 godina, niti bolesnici u kojih je bolest etiološki potvrđena dokazom bakterije *Streptococcus pneumoniae* iz drugih primarno nesterilnih uzoraka.

Za potrebe istraživanja prikupljani su demografski podaci (dob, spol), epidemiološki podaci i čimbenici rizika za razvoj invazivne pneumokokne bolesti (prekomjerna konzumacija alkohola, pušenje, bolesti kardiovaskularnog sustava, šećerna bolest, cerebrovaskularne bolesti, bolesti dišnog sustava, autoimune bolesti, maligne bolesti, imunodeficijencije), podaci o cijepljenom statusu, klinički podaci (oblik i težina bolesti) te serotipovi pneumokoka odgovornih za IPB.

Prikupljeni podaci o bolesnicima uneseni su u bazu podataka koja je izrađena za potrebe ovog istraživanja.

Za izračun incidencije korišteni su podaci iz popisa stanovništva 2011. godine, prema kojemu je na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije bilo 1 107 623 stanovnika (32).

Za izračun incidencije prema dobnoj strukturi korišteni su podaci iz popisa stanovništva 2011. godine, prema kojemu je na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije bilo: 489 679 stanovnika u dobnoj skupini 18 – 49 godina, 228 170 stanovnika u dobnoj skupini 50 – 64 godine te 187 111 bolesnika u dobnoj skupini \geq 65 godina (32).

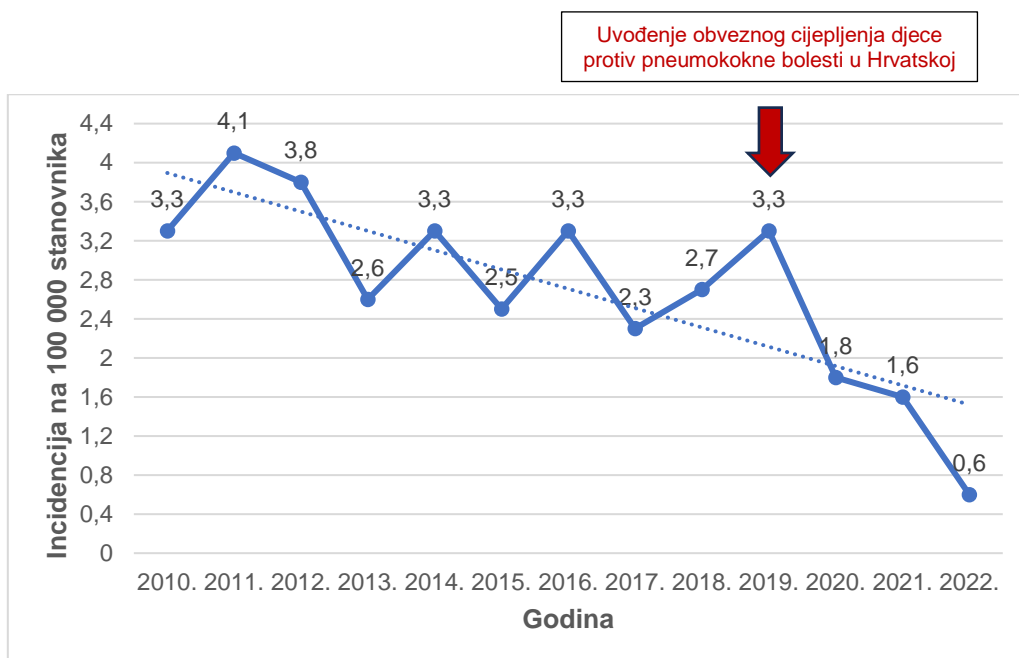
Podaci o broju cijepljenih pneumokoknim cjepivom za razdoblje od 2010. do 2022. godine za područje Grada Zagreba dobiveni su od Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“.

Istraživanje je odobreno od Etičkih povjerenstava svih bolnica uključenih u ovo istraživanje.

Korištene su primjerene metode deskriptivne statistike. Distribucije su prikazane grafički i tablično. Obrada podataka napravljena je u Excelu (Office 2021). Kontinuirane varijable su prikazane kao medijan i raspon, a kategorijske varijable kao broj i udio.

5. Rezultati

Tijekom ispitivanog razdoblja na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije u gore navedenim bolnicama hospitalizirano je 389 bolesnika s dokazanom invazivnom pneumokoknom bolesti. Godišnja incidencija invazivne pneumokokne bolesti u odraslih na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije u razdoblju 2010. – 2022. godine prikazana je na slici 1. Najniža incidencija zabilježena 2022. godine (0,6/100 000 stanovnika), a najviša incidencija zabilježena je 2011. godine (4,1/100 000 stanovnika). Na temelju priloženog grafikona možemo uočiti silazni trend incidencije u ispitivanom razdoblju.



Slika 1. Krivulja godišnje incidencije invazivne pneumokokne bolesti u odraslih na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije (2010. – 2022. godina) (N=389)

Procjenjujući incidenciju IPB u odraslih, utvrdili smo da ona raste s većom životnom dobi: u dobnoj skupini 18 – 49 godine iznosi 1,3/100 000 stanovnika, u dobnoj skupini 50 – 64 godine iznosi 4,2/100 000 stanovnika, a najviša je u dobnoj skupini ≥ 65 godina gdje iznosi 7,6/100 000 stanovnika (Tablica 1).

Tablica 1. Incidencija invazivne pneumokokne bolesti prema dobnoj strukturi

DOBNA SKUPINA (GODINE)	INCIDENCIJA NA 100 000 STANOVNIKA
18 – 49	1,3
50 – 64	4,2
≥ 65 godina	7,6

Od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika, 214 (55,5 %) ispitanika bilo je muškog spola, a 175 (44,5 %) ženskog spola. Raspodjela bolesnika prema dobnim skupinama je sljedeća: 80 (20,6 %) bolesnika bilo je u dobnoj skupini 18 – 49 godina, 124 (31,9 %) bolesnika u dobnoj skupini 50 – 64 godine, 94 (24,2 %) bolesnika u dobnoj skupini 65 – 74 godine te 91 (23,4 %) bolesnik u dobnoj skupini ≥ 75 godina (Tablica 2). Čak 185 (47,6 %) ispitanika bilo je iz dobne skupine ≥ 65 godina, a dobnoj skupini ≥ 50 godina pripadalo je čak 309 (79,4 %). Srednja dob ispitanika je 63 godine (medijan 64), a raspon dobi 25 – 105 godina.

Tablica 2. Osnovni demografski podatci o ispitanicima hospitaliziranim zbog invazivne pneumokokne bolesti u Zagrebu (2010. – 2022.) (N=389)

DOBNA SKUPINA (GODINE)	BROJ (%) ISPITANIKA	SPOL	
		Muškarci (N/%)	Žene
18 – 49	80 (20,6)	53 (24,8)	27 (15,4)
50 – 64	124 (31,9)	70 (32,7)	54 (30,9)
65 – 74	94 (24,2)	49 (22,9)	45 (25,7)
≥ 75	91 (23,4)	42 (19,6)	49 (28,0)
Ukupno	389 (100)	214 (55,5)	175 (44,5)

Tablica 3 prikazuje distribuciju bolesnika s obzirom na prisutnost pojedinih komorbiditeta i čimbenika rizika. U 58 (14,9 %) bolesnika nije utvrđen niti jedan čimbenik rizika, dok je u 331 (85,1 %) bolesnika utvrđen najmanje jedan čimbenik rizika, od kojih su kao čimbenici rizika i/ili komorbiditeti utvrđeni: dob \geq 65 godina u 185 (55,9 %), pušenje duhana u 96 (29,0 %), kronična kardiovaskularna bolest u 77 (23,3 %), šećerna bolest u 74 (22,4 %), alkoholizam u 49 (14,8 %), maligna bolest u 47 (14,2 %), kronična bolest pluća u 41 (12,4 %), terapija kortikosteroidima u 35 (10,6 %), maligna hematološka bolest u 30 (9,1 %), smještaj u mirovnom domu u 26 (7,9 %), cerebrovaskularna bolest u 26 (7,9 %), kronična bolest jetre u 25 (7,6 %), kronična bolest bubrega u 21 (6,3 %), neurodegenerativna bolest u 18 (5,4 %), trauma CNS-a u 16 (4,8 %), transplantacija organa u 11 (3,3 %), hipogamaglobulinemija u 7 (2,1 %), prirođena ili stečena asplenija u 5 (1,8 %), te zaraza HIV-om u 2 (0,7 %) bolesnika.

Tablica 3. Prikaz pojedinih komorbiditeta i čimbenika rizika u odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti (2010. – 2022.) (N=389)

KOMORBIDITETI I DRUGI ČIMBENICI RIZIKA	BROJ (%) ISPITANIKA
Bez komorbiditeta/čimbenika rizika	58 (14,9)
S ≥ 1 komorbiditetom/čimbenikom rizika [#]	331 (85,1)
S ≥ 2 komorbiditeta/čimbenika rizika	229 (58,9)
Učestalost pojedinih komorbiditeta/čimbenika rizika	
Dob ≥ 65 godina	185 (55,9)
Pušenje duhana	96 (29,0)
Kronična kardiovaskularna bolest	77 (23,3)
Šećerna bolest	74 (22,4)
Alkoholizam	49 (14,8)
Maligna bolest	47 (14,2)
Kronična bolest pluća	41 (12,4)
Terapija kortikosteroidima	35 (10,6)
Maligna hematološka bolest	30 (9,1)
Smještaj u mirovnom domu	26 (7,9)
Cerebrovaskularna bolest	26 (7,9)
Kronična bolest jetre	25 (7,6)
Kronična bolest bubrega	21 (6,3)
Neurodegenerativna bolest	18 (5,4)
Trauma CNS-a*	16 (4,8)
Transplantacija organa	11 (3,3)
Hipogamaglobulinemija	7 (2,1)
Prirođena ili stečena asplenija	5 (1,5)
Zaraza HIV-om	2 (0,6)
[#] neki bolesnici imali su više od jedne predležee bolesti/čimbenika rizika [*] otjecanje cerebrospinalne tekućine	

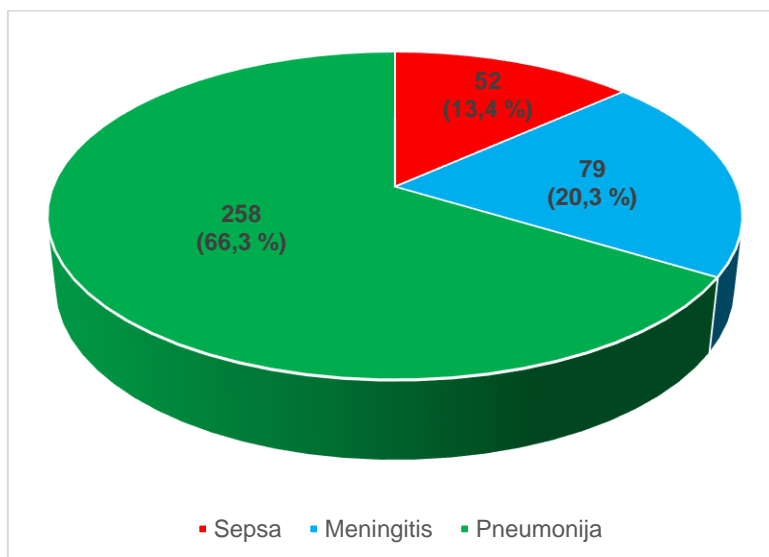
Od 389 bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti, indikaciju za cijepljenje imalo je 249 (64,0 %) bolesnika, ali je samo 11 (4,4 %) bolesnika bilo cijepljeno (Tablica 4). Sedam bolesnika cijepljeno je prije otpusta iz bolnice.

Tablica 4. Distribucija bolesnika po dobnim skupinama, prisutnosti komorbiditeta/čimbenika rizika te indikacija za cijepljenje protiv pneumokokne bolesti

DOBNA SKUPINA (GODINE)	BROJ (%) ISPITANIKA				
	Bez komorbiditeta/čimbenika rizika	Ima ≥ 1 komorbiditet/čimbenik rizika	Ima ≥ 2 komorbiditeta/čimbenika rizika	Ima indikaciju za cijepljenje*	
				PCV 13	PPSV23
18 – 49	25 (31,2)	55 (68,8)	26 (32,5)	18 (22,5)	38 (47,5)
50 – 64	33 (26,6)	91 (73,4)	54 (43,5)	37 (29,8)	77 (62,1)
65 – 74	0	94 (100)	72 (76,6)	34 (36,2)	66 (70,2)
≥ 75	0	91 (100)	77 (84,6)	25 (27,5)	68 (74,7)
Ukupno	58 (14,9%)	331 (85,1)	229 (58,9)	114 (29,3)	249 (64,0)

*razlikuju se prema vrsti cjeviva i trenutnim preporukama HZJZ-a

Što se tiče kliničke prezentacije invazivne pneumokokne bolesti, od 389 hospitaliziranih bolesnika pneumoniju je imalo 258 (66,3 %) bolesnika, meningitis 79 (20,3 %), a bakterijemiju/sepsu 52 (13,4 %) bolesnika (Slika 2).



Slika 2. Grafički prikaz kliničkih oblika invazivne pneumokokne bolesti u odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti (2010. – 2022.) (N=389)

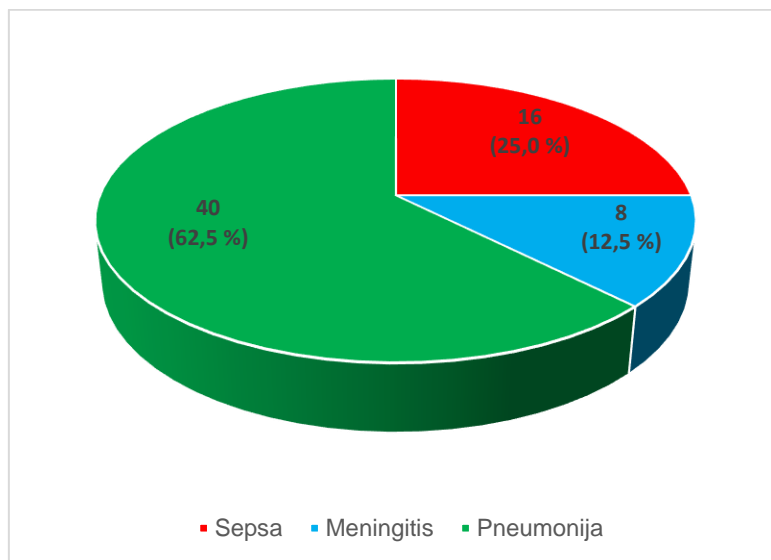
U bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti prosječno trajanje bolesti do prijema iznosilo je četiri dana (medijan 3), a raspon 1 – 21 dan. Bolesnici sa sepsom i bolesnici s meningitisom hospitalizirani su prosječno trećeg dana bolesti, dok su bolesnici s pneumonijom u prosjeku hospitalizirani četvrtog dana bolesti.

Prosječno trajanje hospitalizacije u bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti iznosilo je 19 dana (medijan 14), a raspon je bio 1 – 195 dana. U bolesnika sa sepsom prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 13,9 dana, u bolesnika s pneumonijom 14,8 dana, dok je u bolesnika s meningitisom iznosilo 33,8 dana.

Zbog težine kliničke slike 148 (38,0 %) bolesnika s IPB liječeno je u jedinici intenzivnog liječenja (JIL): među bolesnicima s pneumonijom njih 64 (24,8 %), među bolesnicima sa sepsom njih 14 (31,1 %), a među bolesnicima s meningitisom njih 70 (88,6 %).

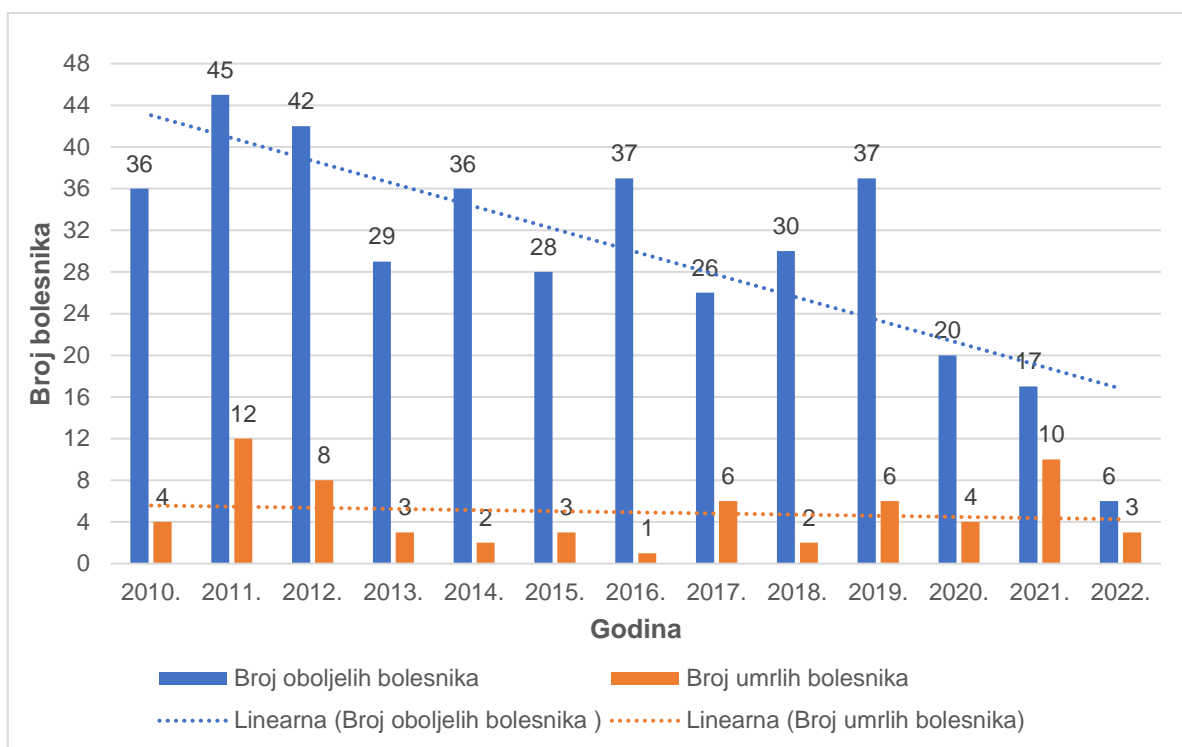
Empirijska antimikrobna terapija započeta je cefalosporinima treće generacije u 107 (27,5 %), koamoksiklavom u 48 (12,3 %), penicilinom u 19 (4,9 %), karbapenemima u 11 (2,8 %), dok je kombinacijom antimikrobnih lijekova započeta u 204 (52,4 %) bolesnika. Kombinacije antimikrobnih lijekova koje su se najčešće primjenjivale bile su: cefalosporin treće generacije s azitromicinom u 87 (22,4 %) bolesnika, cefalosporin treće generacije s vankomicinom u 25 (6,4 %) bolesnika te kombinacija cefalosporina treće generacije s penicilinom i kombinacija azitromicina i koamoksiklava u 18 (4,6 %) bolesnika. Prosječno trajanje antimikrobne terapije u bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti iznosilo je 15 dana (medijan 13), raspon je 1 – 195 dana.

Preživjelo je 325 (83,5 %) bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti, a smrtni ishod nastupio je u 64 (16,5 %) bolesnika: među bolesnicima s meningitisom u 8/79 (10,1 %), među bolesnicima s pneumonijom u 40/258 (15,5 %), a među bolesnicima sa sepsom u 16/52 (30,8 %) bolesnika (Slika 3).



Slika 3. Grafički prikaz odraslih bolesnika umrlih od pojedinih kliničkih oblika invazivne pneumokokne bolesti (2010. – 2022.) (N=64)

Na slici 4 prikazan je broj oboljelih i umrlih bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti hospitaliziranih na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije po godinama tijekom ispitivanog razdoblja (2010. – 2022. godine). Najveći broj hospitaliziranih bolesnika (45) zabilježen je 2011. godine, dok je najmanji broj (6) bolesnika hospitaliziran 2022. godine. Najveći broj umrlih od invazivne pneumokokne bolesti (12) zabilježen je 2011. godine, dok je najmanji broj (1) umrlih zabilježen 2016. godine. Bilježi se smanjenje broja oboljelih odraslih bolesnika po godinama, kao i smanjenje broja umrlih tijekom ispitivanog razdoblja.



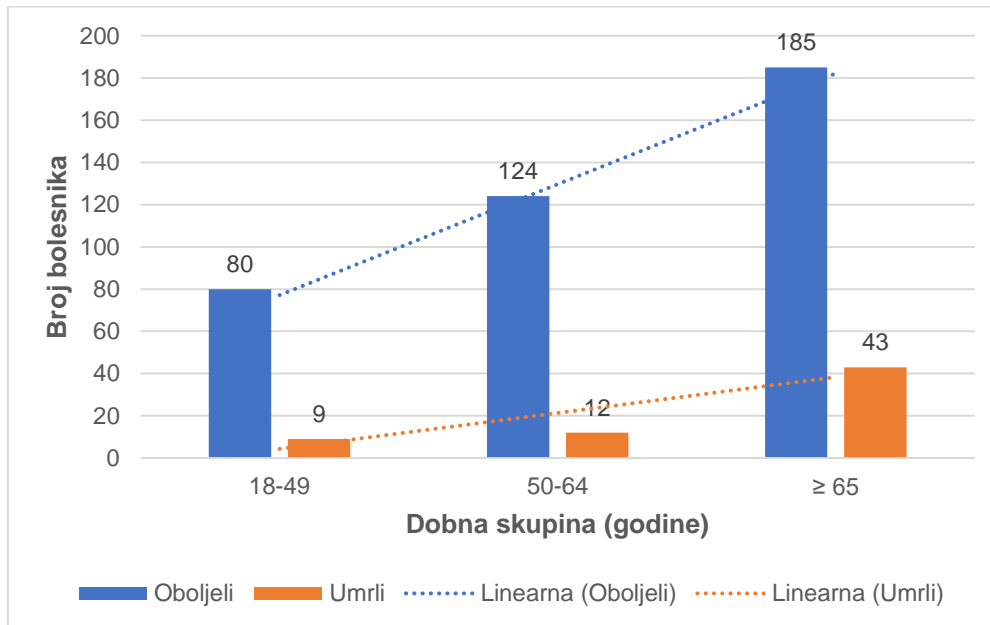
Slika 4. Grafički prikaz broja oboljelih i umrlih odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti po godinama tijekom ispitivanog razdoblja (2010. – 2022. godina) (N=389 oboljeli; N=64 umrli); Linearna (Broj oboljelih bolesnika) – trend broja oboljelih bolesnika; Linearna (Broj umrlih bolesnika) – trend broja umrlih bolesnika

Tablica 5 prikazuje broj oboljelih i umrlih odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti po godinama. Najveći broj oboljelih i umrlih je u dobnoj skupini ≥ 65 godina.

Tablica 5. Distribucija broja oboljelih i umrlih odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti po godinama tijekom ispitivanog razdoblja (2010. – 2022. godina)

DOBNA SKUPINA (GODINE)	OBOLJELI (%)	UMRLI (%)
18 – 49	80 (20,6)	9 (14,1)
50 – 64	124 (31,9)	12 (18,8)
≥ 65	185 (47,6)	43 (67,2)
Ukupno	389 (100)	64 (100)

Slika 5 prikazuje broj oboljelih i umrlih odraslih bolesnika koji su hospitalizirani zbog invazivne pneumokokne bolesti prema dobnoj strukturi. Broj oboljelih i broj umrlih rastu s većom životnom dobi. Najveći broj oboljelih zabilježen je u osoba ≥ 65 godina, 185 oboljelih u promatranom razdoblju. Također se u osoba ≥ 65 godina bilježi i najveći broj umrlih, 43 bolesnika u promatranom razdoblju.

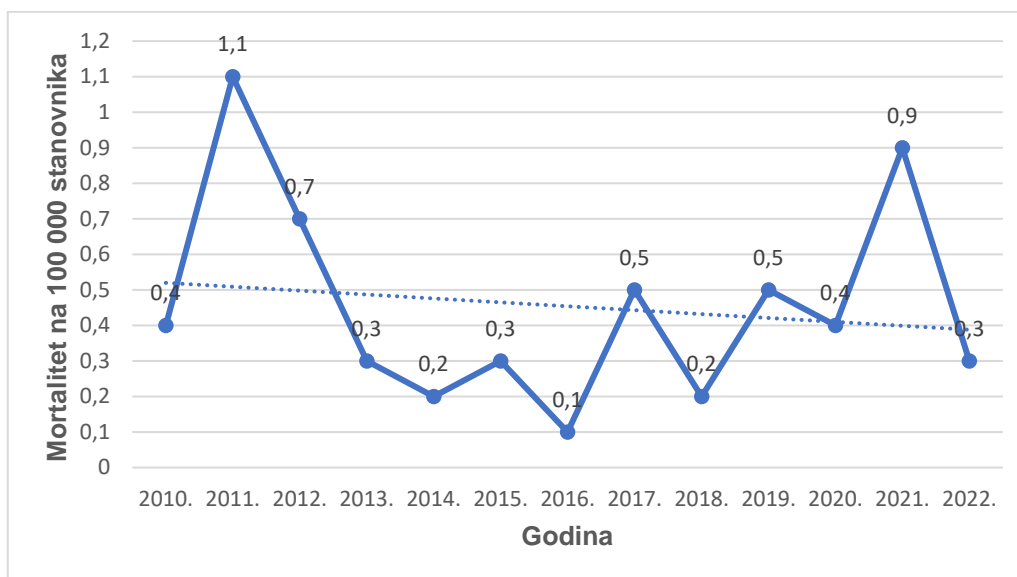


Slika 5. Grafički prikaz broja oboljelih i umrlih odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti prema dobnoj strukturi (N=389 oboljeli; N=64 umrli);

Linearna (Oboljeli) – trend broja oboljelih bolesnika;

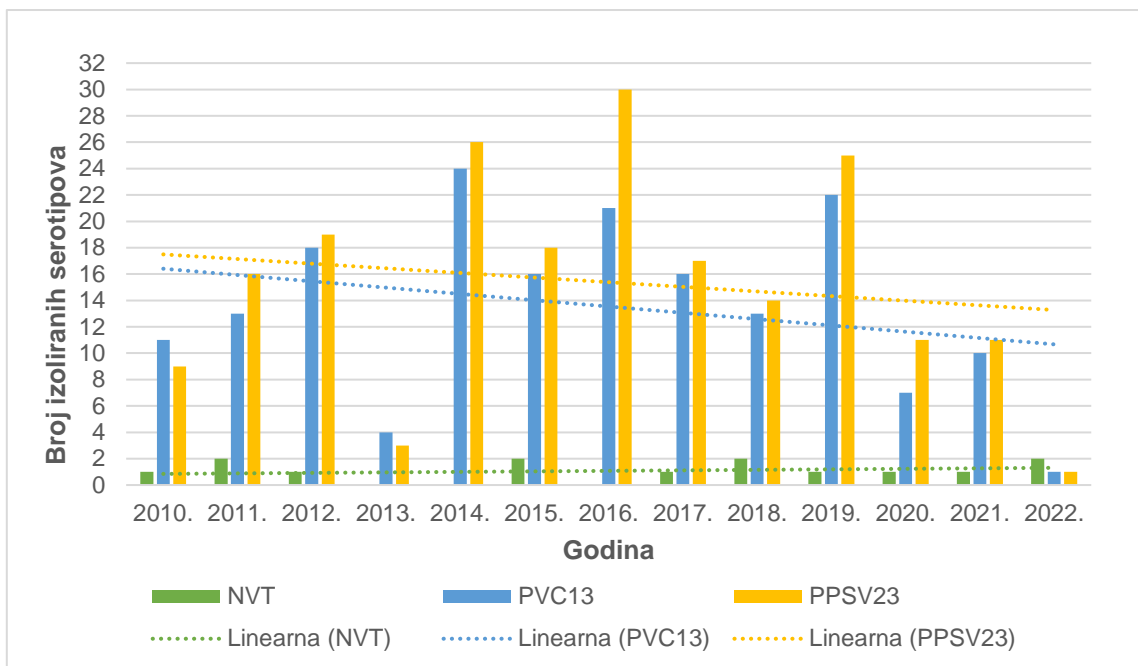
Linearna (Umrli) – trend broja umrlih bolesnika

Krivulja godišnjeg mortaliteta invazivne pneumokokne bolesti u odraslih na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije u promatranom razdoblju prikazana je na slici 6. Najniži mortalitet zabilježen je 2016. godine (0,1/100 000 stanovnika), a najviši mortalitet zabilježen je 2011. godine (1,1/100 000 stanovnika).



Slika 6. Krivulja godišnjeg mortaliteta invazivne pneumokokne bolesti u odraslih na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije (2010. – 2022. godina) (N=64)

Udio pojedinih serotipova pneumokoka nije bio isti tijekom ispitivanog razdoblja. Na slici 7 prikazan je udio izoliranih serotipova pneumokoka po godinama. Serotipovi su podijeljeni na serotipove koji nisu sadržani u cjepivima (NVT od engl. *non-vaccine serotype*), te na serotipove sadržane u PCV13 (13-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo) i PPSV23 cjepivu (23-valentno polisaharidno pneumokokno cjepivo). Udio serotipova sadržanih u cjepivima PCV13 i PPSV23 imaju silazni trend, dok je udio serotipova koji nisu sadržani u cjepivima nepromijenjen.



Slika 7. Grafički prikaz raspodjele izoliranih serotipova pneumokoka u odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog invazivne pneumokokne bolesti na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije po godinama (NVT – od engl. *non-vaccine serotype*; PVC13 – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo; PPSV23 – 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo)

Etiološka dijagnoza pneumokoka u naših bolesnika dokazana je kulturom uzročnika iz hemokultura u 347 (85,1 %) bolesnika, kulturom iz cerebrospinalne tekućine u 52 (13,4 %) bolesnika, dokazana PCR-om u cerebrospinalnoj tekućini u 38 (9,8 %) bolesnika, a kulturom iz pleuralnog izljeva u 3 (0,8 %) bolesnika.

Serotip je određen u 233 (59,9 %) izolata. Učestalost pojedinih serotipova prikazana je u tablici 4. Serotip 3 dokazan je u 49 (21,0 %) uzoraka, serotip 14 u 38 (16,3 %) uzoraka, serotip 19A u 15 uzoraka (6,4 %), serotip 9V u 13 (5,6 %) uzoraka, serotip 4 i 7F u 12 (5,2 %) uzoraka, serotip 23F u 11 (4,7 %) uzoraka, serotip 19F u 9 (3,9 %) uzoraka, serotip 1 u 8 (3,4 %) uzoraka, serotipovi 6B i 8 u 7 (3,0 %) uzoraka, serotipovi 12F i 11A u 6 (2,6 %) uzoraka, serotipovi 10A, 9N, 22F i 18C u 4 (1,7 %) uzorka, serotipovi 6C i 16F u 3 (1,3 %) uzorka, serotipovi 15A, 15C, 6A, 23B i 20 u 2 (0,9 %) uzorka te serotipovi 17F, 7A, 27, 24F, 35B, 33F, 23A i 7B u 1 (0,4 %) uzorku.

Pojedini serotipovi češće uzrokuju određeni klinički oblik bolesti. Pneumoniju je uzrokovalo 166 serotipova, najčešći serotip bio je serotip 3 (40 pneumonija), serotip

14 (30 pneumonija) te serotipovi 4 i 19A (11 pneumonija). Meningitis je uzrokovalo 36 serotipova, od kojih je najčešći serotip 3 (7 meningitisa), serotip 14 (6 meningitisa) te serotipovi 19A i 19F (3 meningitisa). Sepsu je uzrokovao 31 serotip, najčešći serotipovi bili su 8, 9V, 11A i 19F (3 sepse) (Tablica 6).

Tablica 6. Distribucija pojedinih serotipova izolata *Streptococcus pneumoniae* u bolesnika s IPB prema kliničkom obliku bolesti

SEROTIP	KLINIČKI OBLIK INVAZIVNE PNEUMOKOKNE BOLESTI		
	Sepsa	Meningitis	Pneumonija
3	2	7	40
14	2	6	30
19A	1	3	11
9V	3	1	9
7F	1	1	10
4	0	1	11
23F	1	0	10
19F	3	3	3
1	0	0	8
8	3	0	4
6B	1	1	5
12F	2	2	2
11A	3	1	2
10A	1	2	1
9N	1	0	3
22F	0	0	4
18C	1	2	1
6C	2	1	0
16F	1	0	2
15A	1	0	1
15C	0	1	1
6A	0	0	2
23B	1	1	0
20	1	0	1
17F	0	0	1
7A	0	0	1
27	0	0	1
24F	0	0	1
35B	0	1	0
33F	0	0	1
23A	0	1	0
7B	0	1	0
UKUPNO	31	36	166

Od serotipova pneumokoka potvrđenih kao uzročnik IPB, 180 (77,3 %) serotipova pripada onima koji su uključeni u PCV13 cjepivo, 212 (91,0 %) onima uključenim u PPSV23 cjepivo, dok 208 (89,3 %) izolata pripada serotipovima uključenim u PCV20 cjepivo (Tablica 7).

TABLICA 7. Distribucija pojedinih serotipova izolata *Streptococcus pneumoniae* u bolesnika s IPB (po učestalosti i zastupljenosti u cjepivima PCV13, PPSV23 i PCV20)

SEROTIP	N (%)	IZOLATI SADRŽANI U POJEDINIM CJEPIVIMA		
		PCV13	PCV20	PPSV23
3	49 (21,0)	+	+	+
14	38 (16,3)	+	+	+
19A	15 (6,4)	+	+	+
9V	13 (5,6)	+	+	+
7F	12 (5,2)	+	+	+
4	12 (5,2)	+	+	+
23F	11 (4,7)	+	+	+
19F	9 (3,9)	+	+	+
1	8 (3,4)	+	+	+
8	7 (3,0)	–	+	+
6B	7 (3,0)	+	+	+
12F	6 (2,6)	–	+	+
11A	6 (2,6)	–	+	+
10A	4 (1,7)	–	+	+
9N	4 (1,7)	–	–	+
22F	4 (1,7)	–	+	+
18C	4 (1,7)	+	+	+
6C	3 (1,3)	–	–	–
16F	3 (1,3)	–	–	–
15A	2 (0,9)	–	–	–
15C	2 (0,9)	–	–	–
6A	2 (0,9)	+	+	–
23B	2 (0,9)	–	–	–
20	2 (0,9)	–	–	+
17F	1 (0,4)	–	–	+
7A	1 (0,4)	–	–	–
27	1 (0,4)	–	–	–
24F	1 (0,4)	–	–	–
35B	1 (0,4)	–	–	–
33F	1 (0,4)	–	+	–
23A	1 (0,4)	–	–	–
7B	1 (0,4)	–	–	–
Ukupno	233 (100)	180 (77,3)	208 (89,3)	212 (91,0)
*Serotip je određen u 233/389 izolata				

Tablica 8 prikazuje broj bolesnika koji su umrli, a kod kojih je dokazan serotip pneumokoka. U bolesnika kod kojih su izolirani serotipovi 15A i 17F smrtnost iznosi 100 %, dok smrtnost u slučaju izolacije serotipova 15C, 6A, 23B, 16F i 19F iznosi 50 %. Smrtnost u bolesnika kod kojih je izoliran serotip 11A iznosi 33,3 %, u bolesnika sa serotipom 10A iznosi 25 %, dok kod bolesnika sa serotipom 19A iznosi 21,4 %. U bolesnika kod kojih su izolirani serotipovi 6B, 7F i 12F smrtnost iznosi 16,7 %. U slučaju izolacije serotipa 8 smrtnost je iznosila 14,3 %, u bolesnika s dokazanim serotipom 1 i 3 smrtnost je iznosila 12,5 %, a u slučaju izolacije serotipa 23F ona je iznosila 11,1 %. Smrtnost bolesnika u kojih je izoliran serotip 4 iznosila je 8,3 %, dok je smrtnost u slučaju izolacije serotipa 14 iznosila 2,8 %.

Tablica 8. Distribucija smrtnih ishoda u bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti obzirom na dokazani serotip izolata *Streptococcus pneumoniae*

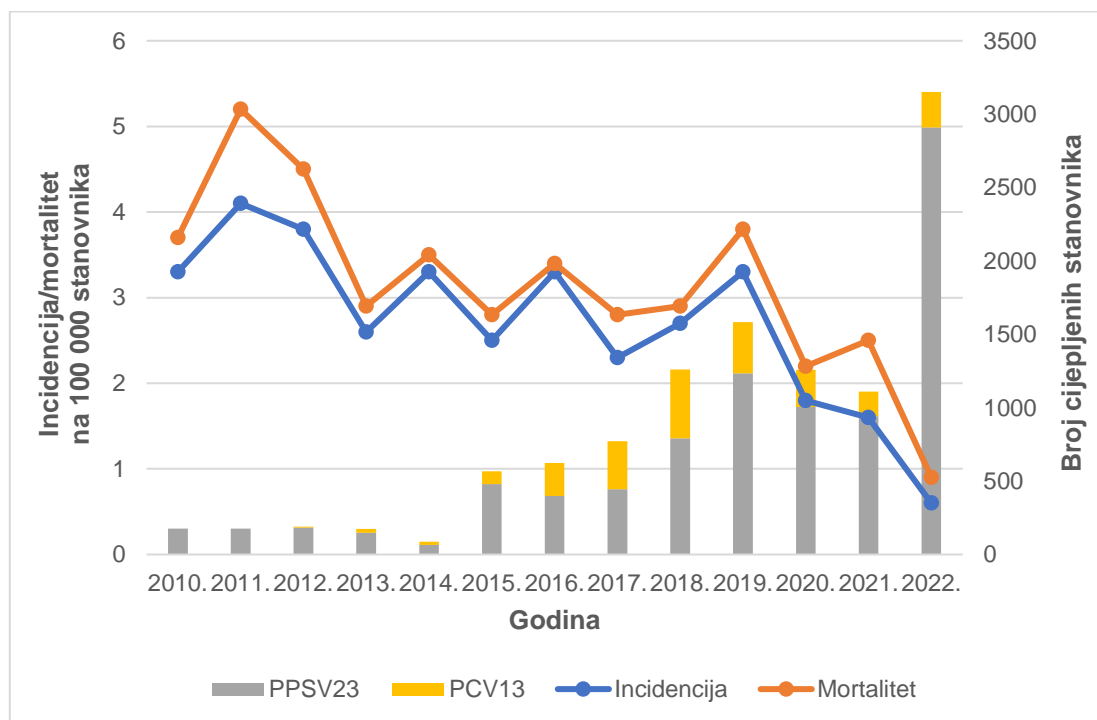
SEROTIP	BROJ IZOLATA	BROJ SMRTNIH ISHODA	SMRTNOST (%)
3	49	6	12,2
14	38	2	5,3
19A	15	4	26,7
7F	12	2	16,7
4	12	1	8,3
23F	11	1	9,1
19F	9	4	44,4
1	8	1	12,5
8	7	1	14,3
6B	7	1	14,3
11A	6	2	33,3
12F	6	1	16,7
10A	4	1	25,0
16F	3	2	66,7
6A	2	1	50,0
15C	2	1	50,0
23B	2	1	50,0
15A	2	2	100
17F	1	1	100

Tablica 9. prikazuje broj osoba cijepljenih pneumokoknim cjepivom na području Grada Zagreba u promatranom razdoblju. Dominantno se cijepilo polisaharidnim cjepivom, a najveći broj cijepljenih zabilježen je 2022. godine, 3151 osoba (2910 PPSV23 cjepivo, te 241 PCV13 cjepivom).

Tablica 9. Distribucija osoba cijepljenih pneumokoknim cjepivom na području Grada Zagreba (2010. – 2022. godine)

GODINA	POLISAHARIDNO CJEPIVO	KONJUGIRANO CJEPIVO	UKUPNO
2010.	177	0	177
2011.	176	0	176
2012.	183	7	190
2013.	149	26	175
2014.	65	23	88
2015.	479	88	567
2016.	400	224	624
2017.	445	328	773
2018.	792	468	1260
2019.	1234	349	1583
2020.	1005	253	1258
2021.	943	166	1109
2022.	2910	241	3151

Slika 8 prikazuje godišnju incidenciju i mortalitet invazivne pneumokokne bolesti u odraslih bolesnika hospitaliziranih na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije (2010. – 2022. godine) u odnosu na broj cijepljenih pneumokoknim cjevivom na području Grada Zagreba (2010. – 2022. godine).



Slika 8. Grafički prikaz godišnje incidencije i mortaliteta invazivne pneumokokne bolesti u odraslih bolesnika koji su hospitalizirani u Zagrebu (2010. – 2022. godine) u odnosu na broj cijepljenih pneumokoknim cjevivom na području Grada Zagreba (2010. – 2022. godine); PPSV23 – broj cijepljenih 23-valentnim polisaharidnim pneumokoknim cjevivom; PCV13 – broj cijepljenih 13-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjevivom

6. Rasprava

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je incidencija IPB na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije tijekom ispitivanog razdoblja (2010. – 2022. godine) opadala, od 4,1/100 000 stanovnika u 2011. godini do 0,6/100 000 stanovnika 2022. godine. Taj pad bio je značajniji od 2019. godine kada je u Hrvatskoj uvedeno obvezno cijepljenje djece protiv pneumokokne bolesti (30). Slično je zabilježeno i u drugim zemljama u Europi i svijetu gdje je uvođenje obveznog cijepljenja u djece dovelo do smanjenja incidencije IPB (26,33). No veći cijepni obuhvat djece imao je za posljedicu i pad incidencije u općoj populaciji (34,35).

Naše je istraživanje pokazalo da je u ispitivanom razdoblju iz godine u godinu opadao i broj umrlih (sa 12 u 2011. godini na 3 u 2022. godini) i mortalitet (sa 0,4/100 000 stanovnika 2010. na 0,3/100 000 stanovnika 2022. godine). Istraživanje provedeno u Danskoj također je pokazalo smanjenje mortaliteta (sa 3,4/100 000 stanovnika prije uvođenja PCV na 2,4/100 000 nakon uvođenja PCV13), posebno u necijepljenoj populaciji (34).

U našem istraživanju preživjelo je 83,5 % bolesnika, a smrtni ishod nastupio je u 16,5 % bolesnika. U istraživanju provedenom u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu 2013. godine preživjelo je 82,4 % bolesnika, a smrtni ishod nastupio je u 17,6 % bolesnika (10).

Više je razloga koji su mogli dovesti do pada incidencije i mortaliteta, jedan od njih je uvođenje cijepljenja protiv pneumokoka u obvezni kalendar cijepljenja djece 2019. godine. Drugi razlog može biti i pandemija COVID-19 zbog koje ne možemo sa sigurnošću tvrditi da nije bilo još slučajeva IPB koji nisu otkriveni (36). Još jedan od mogućih razloga smanjenja incidencije i mortaliteta IPB je povećana procijepljenost odrasle populacije Grada Zagreba. Možemo primijetiti da je 2019. godine nešto veći broj procijepljenih osoba, a u razdoblju 2020. i 2021. zbog pandemije COVID-19 taj broj je nešto niži. Godine 2022. ponovno bilježimo porast broja cijepljenih osoba pneumokoknim cjepivom, ali taj broj cijepljenih nije mogao imati izravan utjecaj na smanjenje incidencije i mortaliteta u promatranom razdoblju.

Prema rezultatima ovog istraživanja, invazivna pneumokokna bolest nešto je češća u muškaraca nego u žena što pokazuju i druga istraživanja (18,37).

Jedan od poznatih čimbenika rizika pojave invazivne pneumokokne bolesti je dob. Ovim istraživanjem bili su obuhvaćeni samo odrasli bolesnici (≥ 18 godina), ali ne i djeca u čijoj dobnoj skupini je incidencija IPB također velika, osobito u djece mlađe od 5 godina (14). Među našim bolesnicima čak 47,6 % bilo je iz dobne skupine ≥ 65 godina, a čak 79,4 % pripadalo je dobnoj skupini ≥ 50 godina. Što ukazuje da i osobe mlađe od 65 godina spadaju u rizičnu populaciju zbog čega bi trebalo početi cijepiti i dobne skupine mlađe od 65 godina (37).

Veći broj naših ispitanika (85,1 %) imalo je najmanje jedan čimbenik rizika, a u 58,9 % bolesnika utvrđena su dva i više čimbenika rizika. Najveći broj bolesnika s utvrđenim nekim od rizičnih čimbenika pripadao je dobnoj skupini ≥ 65 godina. Slično je zabilježeno i u istraživanju provedenom u Kolumbiji gdje je 80,5 % bolesnika imalo najmanje jedan čimbenik rizika, dok je 37,3% bolesnika imalo dva i više čimbenika rizika. Također je najveći broj bolesnika s utvrđenim nekim od rizičnih čimbenika pripadao dobnoj skupini ≥ 65 godina (37). U istraživanju provedenom 2013. godine u Hrvatskoj, 68,9 % bolesnika imalo je najmanje jedan čimbenik rizika (10).

Indikaciju za cijepljenje protiv pneumokokne bolesti imalo je 64,0 % naših ispitanika, ali je samo 4,4 % bilo cijepljeno. Prema trenutnim preporukama HZJZ-a, u naših ispitanika indikaciju za PPSV23 cjepivo imalo je 64,0 % bolesnika, a za PCV13 cjepivo njih 29,3 %. Procijepljenost ispitanika s indikacijom za cijepljenje protiv pneumokokne bolesti različita je među državama. Prema rezultatima istraživanja u koje je bilo uključeno devet europskih zemalja (Austrija, Belgija, Francuska, Hrvatska, Mađarska, Nizozemska, Španjolska, Švedska i Ujedinjeno Kraljevstvo) najveća procijepljenost (30,5 %) bila je u Španjolskoj, a najniža (0,7%) u Hrvatskoj (11). U istraživanje su bile uključene osobe ≥ 4 godine. U SAD-u je procijepljenost 23,3% u dobnoj skupini 19 – 64 godine s povećanim rizikom od IPB, dok je nešto veći broj (69 %) procijepljenosti u dobnoj skupini ≥ 65 godina (38).

Što se tiče kliničke prezentacije invazivne pneumokokne bolesti, od 389 hospitaliziranih bolesnika, pneumoniju je imalo 66,3 %, meningitis 20,3 %, a sepsu 13,4 % bolesnika. Za usporedbu, u istraživanju provedenom u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u razdoblju 2010. – 2013. godine (10), pneumoniju je imalo 58 % bolesnika, meningitis 32,8 % bolesnika, a sepsu 9,2 % bolesnika. Uočava se veća pojavnost pneumonije i sepse, a manja pojavnost meningitisa u kliničkim oblicima bolesti.

Smrtni ishod nastupio je u 16,5 % bolesnika: među bolesnicima s meningitisom u 10,1 %, među bolesnicima s pneumonijom u 15,5 %, a među bolesnicima sa sepsom u 30,8 % bolesnika. Za usporedbu, u istraživanju provedenom u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u razdoblju 2010. – 2013. godine (10), smrtni ishod nastupio je u 17,6 % bolesnika: među bolesnicima s meningitisom u 15,4 %, među bolesnicima s pneumonijom u 17,4 %, a među bolesnicima sa sepsom u 27,3 % bolesnika.

U ispitivanom razdoblju uspjeli smo odrediti serotip pneumokoka koji je odgovoran za IPB u 59,9 % bolesnika. Najčešći serotip bio je serotip 3 koji je dokazan u 49/233 (21 %) bolesnika. Serotip 14 dokazan je u 38/233 (16,3%) bolesnika, a serotip 19A dokazan je u 15/233 (6,4%) bolesnika. Njih 77,3 % pripadalo je serotipovima obuhvaćenim PCV13 cjepivom, 89,3 % serotipovima obuhvaćenim PCV20 cjepivom, a 91,0 % serotipovima obuhvaćenim PPSV23 cjepivom. Ovi rezultati pokazuju da su serotipovi pneumokoka koji su bili uzročnici bolesti u naših bolesnika dobro pokriveni dostupnim cjepivima. Slični rezultati dobiveni su i u istraživanju provedenom u razdoblju 2005 – 2019. godine u Hrvatskoj (13): 80,2% izolata pripadalo je serotipovima obuhvaćenim PCV13 cjepivom, a 93,6 % serotipovima obuhvaćenim PPSV23 cjepivom.

U mnogobrojnim istraživanjima navodi se kako je uvođenjem PCV7, a kasnije i PCV13 cjepiva došlo do smanjenja serotipova koji su pokriveni navedenim cjepivima, ali i do porasta necijepnih serotipova pneumokoka. Stoga postoji potreba za stalnim razvijanjem novih cjepiva koja će pokriti što veći broj serotipova pneumokoka (11,26,39).

Novo konjugirano cjepivo, 20-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (PCV20, od engl. *20-valent pneumococcal conjugate vaccine*) u Hrvatskoj je odobreno 2022. godine. Ovo cjepivo sadržava serotipove pneumokoka sadržane u PCV13 cjepivu te dodatnih sedam serotipova. Od 233 određena izolata pneumokoka u našem istraživanju, čak 89,3 % izolata pripada serotipovima sadržanim u PCV20 cjepivu. Što bi značilo da se korištenjem ovog cjepiva može prevenirati velik udio invazivne pneumokokne bolesti u odraslih bolesnika u Republici Hrvatskoj. Prema trenutnim preporukama CDC-a, PCV20 cjepivo preporučuje se u osoba ≥ 65 godina kao i osoba dobi 19 – 64 godina koje imaju neki čimbenik rizika (40). Ukoliko se primjenjuje PCV20 cjepivo, nije potrebno prethodno primijeniti PPSV23 cjepivo.

Usporedimo li obuhvaćenost naših sojeva 91,0 % u PPSV23 cjepivu te 89,3 % u PCV20 cjepivo, mogli bismo zaključiti kako se bolje cijepiti PPSV23 cjepivom. Kao što je prethodno navedeno, prema zadnjim smjernicama CDC-a preporuka je cijepljenje samo PCV20 cjepivo (40). U Danskoj je provedeno istraživanje koristi PCV20 cjepiva u usporedbi s PPSV23 cjepivom (41). Prema rezultatima istraživanja oko 75% sojeva obuhvaćeno je PPSV23 cjepivom dok je oko 65% sojeva obuhvaćeno PCV20 cjepivom. Daljnjom analizom došli su do podatka da primjenom PCV20 cjepiva uz PPSV23 ili samostalno dolazi do smanjenja incidencije i mortaliteta invazivne pneumokokne bolesti. Osim toga uvrštavanjem PCV20 cjepiva umjesto PPSV23 u Nacionalni program cijepjenja rezultirat će i smanjenjem troškova (41).

Opisano je više je od 100 serotipova pneumokoka, od kojih 8 – 10 najčešćih uzrokuje većinu pneumokoknih bolesti u čovjeka (1,4). U našem istraživanju serotip je bilo moguće odrediti u 59,9 % izolata. Najzastupljeniji serotipovi u naših bolesnik bili su: 3, 14, 19A i 9V. U istraživanju provedenom u razdoblju 2010. – 2013. godine najzastupljeniji serotipovi bili su: 3, 1, 19A i 6B (10). U istraživanju provedenom na dječjoj populaciji u Hrvatskoj pokazalo se da su najzastupljeniji serotipovi 14, 6B, 18C i 23F (14). U literaturi su ovi serotipovi navedeni kao najčešći kako u populaciji odraslih tako i u populaciji djece (4). Svi ovi serotipovi pokriveni su uključeni su u trenutno dostupna cjepiva (PCV13, PCV20 i PPSV23) protiv pneumokokne bolesti.

Određeni serotipovi češći su uzrok pojedinog kliničkog oblika invazivne pneumokokne bolesti. Prema rezultatima našeg istraživanja pneumoniju su češće uzrokovali 3, 14, 4 i 19A, meningitis 3, 14, 19A i 19F, a sepsu 8, 9V, 11A i 19F. Slični rezultati dobiveni su i u istraživanju 2005. – 2019. godine u Hrvatskoj: pneumoniju 3, 14, 7F, meningitis 14 i 19F, a sepsu 3, 14, 7F (13).

Serotip pneumokoka može utjecati i na smrtnost. U studiji provedenoj u Švicarskoj pokazalo se da je smrtnost od invazivne pneumokokne bolesti viša ukoliko se radilo o infekciji uzrokovanoj serotipovima 3, 19A i 19F (7). U našem istraživanju smrtnost je bila viša ukoliko je invazivna pneumokokna bolest uzrokovana serotipovima 15A, 17F i 16F.

U nekim zemljama došlo je do porasta incidencije IPB uzrokovane necijepnim sojevima nakon uvođenja PCV cjepiva u obvezni program cijepjenja djece (18,39). Prema našem istraživanju nije zabilježen porast necijepnih sojeva pneumokoka.

Ovo istraživanje ima i neka ograničenja. Obuhvaćeni su samo ispitanici s područja Grada Zagreba i Zagrebačke županije, te bi za točnije rezultate trebalo proširiti istraživanje na cijelu Hrvatsku. Osim toga potrebno je provesti i dodatnu statističku obradu rezultata. U istraživanje su uključeni samo odrasli ispitanici, a da bismo jasnije mogli govoriti o učincima uvođenja obveznog cijepljenja protiv pneumokokne bolesti potrebno je uključiti i < 18 godina jer je u toj dobi uvedeno obvezno cijepljenje.

7. Zaključci

Uvođenje cijepljenja protiv pneumokokne bolesti dovelo je do pada incidencije i mortaliteta od invazivne pneumokokne bolesti u odraslih. U cilju postizanja daljnjeg pada morbiditeta i mortaliteta od IPB potrebno je povećati cijepljeni obuhvat u odraslih, osobito u osoba s čimbenicima rizika.

Kao što je navedeno u raspravi do pad incidencije i mortaliteta moglo je doći iz više razloga, jedan od njih je i pandemija COVID-19. Zbog toga je potrebno nastaviti s ovim istraživanjem i u narednom vremenskom periodu razmotriti učinke obveznog cijepljenja djece na odraslu populaciju, te učinke preporuka za cijepljenje odraslih.

Među kliničkim izolatima dokazanim u naših bolesnika njih 77,3 % pripadalo je serotipovima obuhvaćenim PCV13 cjepivom, 89,3 % serotipovima obuhvaćenim PCV20 cjepivom, a 91,0 % serotipovima obuhvaćenim PPSV23 cjepivom. Uz to među našim bolesnicima čak 47,6 % bilo je iz dobne skupine ≥ 65 godina, a čak 79,4 % pripadalo je dobnoj skupini ≥ 50 godina. Možemo zaključiti kako bi uvođenje obveznog cijepljenja odrasle populacije protiv pneumokoka pridonijelo smanjenju incidencije i mortaliteta od invazivne pneumokokne bolesti.

S obzirom na ograničenost ovog istraživanja nužno je proširiti daljnje istraživanje i obuhvatiti i populaciju < 18 godina. Također, potrebno je provesti statističku obradu rezultata.

8. Zahvale

Prije svega, zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Roku Čivljaku na ukazanoj prilici i povjerenju. Hvala Vam na podršci, vremenu i trudu uloženom u izradu ovog diplomskog rada te nesebičnosti u dijeljenju znanja.

Također, zahvaljujem svima koji su mi pomogli u prikupljanju podataka za potrebe ovog istraživanja. Vaša podrška i suradnja su bili neizmjereno važni za uspješnu provedbu rada.

Hvala mojoj prijateljici Mihaeli što je uvijek bila tu za mene.

Želim se zahvaliti i svom dečku, Marku Koliću. Hvala ti što si me ohrabrivao, motivirao i uvijek vjerovao u mene. Bez tebe, moje putovanje kroz studij ne bi bilo isto. Zajedno smo prošli kroz uspone i padove, dijelili radosti i izazove, i tvoja prisutnost je bila neprocjenjiva. Hvala ti što si uvijek bio tu za mene.

Veliko hvala mojoj obitelji, koja je bila uz mene kroz sve godine studija. Posebno želim zahvaliti bratu Lovri, na svakom savjetu, podršci i ohrabrenju. Hvala mami Lauri i tati Nikoli na neizmjerenoj ljubavi, podršci i vjeri u moje sposobnosti. Hvala što ste me naučili da uvijek ustrajem i vrijedno radim kako bih ostvarila svoje ciljeve. Bez vaše podrške sve ovo ne bi bilo moguće.

Rad posvećujem onima koji više nisu s nama, ali su zauvijek dio mene.

9. Literatura

1. Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, Morelli V, Schillie S, ur. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccin-Preventable disease*. 14. izd. Washington, D.C, Public Health Foundation 2021. *Pneumococcal Disease*. [pristupljeno 18.04.2023.]; Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>
2. Melegaro A, Edmunds WJ, Pebody R, Miller E, George R. The current burden of pneumococcal disease in England and Wales. *Journal of Infection*. 2006 Jan;52(1):37–48. doi: 10.1016/j.jinf.2005.02.008
3. Kalenić S, Abram M, Batinić D, Beader N, Bedenić B, Bošnjak Z i sur. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
4. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019..
5. Briles DE, Crain MJ, Gray BM, Forman, ' And C, Yother' J. Strong association between capsular type and virulence for mice among human isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 1992 Jan;60(1):111 – 116. doi: 10.1128/iai.60.1.111-116.1992.
6. Gray BM, Converse GM 3rd, Dillon HC Jr. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing disease. *J Infect Dis*. 1979 Dec;140(6):979 – 983. doi: 10.1093/infdis/140.6.979.
7. Meichtry J, Born R, Küffer M, Zwahlen M, Albrich WC, Brugger SD, i sur. Serotype epidemiology of invasive pneumococcal disease in Swiss adults: a nationwide population-based study. *Vaccine*. 2014 Sep 8;32(40):5185-91. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.060.
8. Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. *Vaccine*. 2010 Jul;28(31):4955–60. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.05.030.
9. Medscape [Internet]. New York: Medscape; 2023. *Pneumococcal Infections (Streptococcus pneumoniae) Clinical Presentation*. 2023 [pristupljeno

18.04.2023.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/225811-clinical>

10. Turalija I, Kljaković Gašpić M, Čivljak R, Kuzman I, Butić I, Tambić Andrašević A, i sur. Invasive pneumococcal disease in adults before the introduction of mandatory vaccination in Croatia: a retrospective study, 2010 – 2013. CROCMID; Rovinj 2013..
11. Yahiaoui RY, Bootsma HJ, den Heijer CDJ, Pluister GN, Paget JW, Spreeuwenberg P, i sur. Distribution of serotypes and patterns of antimicrobial resistance among commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European countries. BMC Infect Dis. 2018 Aug 29;18(1). doi: 10.1186/s12879-018-3341-0.
12. Yahiaoui RY, Bootsma HJ, den Heijer CDJ, Pluister GN, Paget JW, Spreeuwenberg P, i sur. Distribution of serotypes and patterns of antimicrobial resistance among commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European countries. BMC Infect Dis. 2018 Aug 29;18(1). doi: 10.1186/s12879-018-3341-0.
13. 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 Apr 1;63(2):156 – 165. doi: 10.3325/cmj.2022.63.156
14. Gužvinec M, Tešović G, Tambić-Andrašević A, Židovec-Lepej S, Trošelj Vukić B, Begovac J. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Croatian children. Med Sci Monit. 2008 Dec;14(12):59 – 64
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 Oct 12;61(40):816-9.
16. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. Ann Am Thorac Soc. 2016 Jun;13(6):933-44. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-778FR.

17. Chalmers JD, Campling J, Dicker A, Woodhead M, Madhava H. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. *BMC Pulm Med*. 2016 May 11;16(1):77. doi: 10.1186/s12890-016-0242-0.
18. Nasreen S, Wang J, Kwong JC, Crowcroft NS, Sadarangani M, Wilson SE, i sur. Population-based incidence of invasive pneumococcal disease in children and adults in Ontario and British Columbia, 2002-2018: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Vaccine*. 2021 Dec 20;39(52):7545-7553. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.032.
19. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023.. Provedbeni program cijepljenja za 2022. godinu. [pristupljeno 05.05.2023.] Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/02/Provedbeni-program-imunizacije-u-2022._Program-II..pdf
20. Bonnave C, Mertens D, Peetermans W, Cobbaert K, Ghesquiere B, Deschodt M, i sur. Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019 Apr 4;38(4):785–91. doi: 10.1007/s10096-019-03485-3.
21. Zhao C, Li Z, Zhang F, Zhang X, Ji P, Zeng J, i sur. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 29;17(1). doi: 10.1186/s12879-017-2880-0.
22. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegli G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;33(7):1065-79. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1.
23. Tambić Andrašević A, Žmak Lj, Obrovac M, Payerl Pal M, Debelec D, Bukovski S i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2021.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2021.

24. European Centre for Disease Prevention and Control [internet]. Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; Factsheet about pneumococcal disease. [pristupljeno 07.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts>
25. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004 Mar;4(3):144-54. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7.
26. Chapman KE, Wilson D, Gorton R. Serotype dynamics of invasive pneumococcal disease post-PCV7 and pre-PCV13 introduction in North East England. *Epidemiol Infect.* 2013 Feb;141(2):344-52. doi: 10.1017/S0950268812000763.
27. European medicines agency [internet]. Mjesto: European medicines agency; 2023. Apexnar; 16.02.2023. [pristupljeno 27.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apexnar>
28. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 14;15:419. doi: 10.1186/s12879-015-1147-x.
29. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023. Program cijepljenja u Hrvatskoj u 2017. [pristupljeno 08.05.2023.]; Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/05/PROVEDBENI-PROGRAM-II. 2017.pdf>
30. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023.. Trogodišnji program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj. [pristupljeno 08.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/07/TROGODI%C5%A0NI-PROGRAM-OBVEZNOG-CIJEPLJENJA.pdf>
31. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023. Preporuke za cijepljenje odraslih osoba protiv pneumokoka; [pristupljeno 08.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/preporuke-za-cijepljenje-odraslih-osoba-protiv-pneumokoka/>

32. Državni zavod za statistiku [internet]. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2023. Popis stanovništva 2011. [pristupljeno 29.05.2023.]; Dostupno na: https://web.dzs.hr/Hrv/censuses/census2011/results/htm/H02_02/H02_02.html
33. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Mckeever TM, Trotter CL, i sur. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J*. 2015 Jun;45(6):1632-41. doi: 10.1183/09031936.00183614
34. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, i sur. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59(8):1066-73. doi: 10.1093/cid/ciu524.
35. Health Protection Surveillance Centre [internet]. Irska: Health Protection Surveillance Centre 2023. Annual Reports on Invasive Pneumococcal Disease in Ireland. [pristupljeno 13.06.2023.]; Dostupno na: <https://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/pneumococcaldisease/epidemiologicaldata/annualreports/oninvasivepneumococcaldisease/IPD%20AR%202012.pdf>
36. Sulis G, Rodrigue V, Wolfson C, McMillan JM, Kirkland SA, Andrew MK, i sur. Pneumococcal vaccination uptake and missed opportunities for vaccination among Canadian adults: A cross-sectional analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). *PLoS One*. 2022 Oct 14;17(10):e0275923. doi: 10.1371/journal.pone.0275923.
37. Castro ALL, Camacho-Moreno G, Montañez-Ayala A, Varón-Vega F, Alvarez-Rodríguez JC, Valderrama-Beltrán S, i sur. Invasive Pneumococcal Disease Characterization in Adults and Subgroups aged < 60 years and ≥ 60 years in Bogota, Colombia. *IJID Reg*. 2022 Apr 28;3:293-299. doi: 10.1016/j.ijregi.2022.04.007.
38. Lu P, Hung M, Srivastav A, et al. Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations — United States, 2018. *MMWR Surveill Summ* 2021;70(No. SS-3):1–26. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7003a1>
39. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal

disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015 May;15(5):535-43. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7.

40. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. USA: Centers for Disease Control and Prevention 2023. Pneumococcal Vaccination [pristupljeno 14.06.2023]. Dostupno na:
<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html>
41. Olsen J, Schnack H, Skovdal M, Vietri J, Mikkelsen MB, Poulsen PB. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark compared with PPV23. *J Med Econ.* 2022 Jan-Dec;25(1):1240-1254. doi: 10.1080/13696998.2022.2152235.

10. Životopis

Karla Draženović rođena je 4. svibnja 1998. godine u Zagrebu. Osnovnu školu pohađala je u velikogoričkoj Osnovnoj školi Nikola Hribar. Godine 2017. maturirala je u Prirodoslovnoj školi Vladimira Preloga, smjer prirodoslovna gimnazija. U Zagrebu upisuje studij medicine 2017. godine te isti završava 2023. godine.

Od 2018. do 2023. bila je demonstrator na Zavodu za fiziku i biofiziku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivni je član sekcije „Dobrovoljni darivatelji krvi Medicinskog fakulteta“, te ženske futsal sekcije u sklopu SPORTMEF-a.