

وفقاً للولاية التي تتمتع بها منظمة الصحة العالمية ودورها في إرشاد الدول الأعضاء حول شؤون السياسات الصحية، أصدرت منظمة الصحة العالمية سلسلة من أوراق المواقف الحديثة حول اللقاحات، وتوليفة اللقاحات المضادة للأمراض التي لها تأثير على الصحة العمومية الدولية. وتركز هذه الأوراق بدرجة أولى على استخدام اللقاحات في برامج التمنيع على نطاق واسع، وهي تلخص المعلومات الأساسية حول الأمراض واللقاحات، وتنتهي إلى موقف منظمة الصحة العالمية الحالي بشأن الاستفادة منها في السياق العالمي. وقد راجع هذه الأوراق عدد من الخبراء من منظمة الصحة العالمية وخارجها، ومنذ نيسان/أبريل 2006، راجعتها وأقرتها مجموعة الخبراء الاستشارية الاستراتيجية لمنظمة الصحة العالمية المعنية باللقاحات والتمنيع (SAGE). وجرى تصميم أوراق المواقف ليستفيد منها على نحو رئيسي مسؤولو الصحة العمومية ومدراء برامج التمنيع. إلا أنها يمكن أن تثير اهتمام الوكالات المانحة الدولية، وشركات صناعة اللقاحات، والجمعيات الطبية، ووسائل الإعلام العلمية، والجمهور العام.

ونحن الآن بصدد ورقة الموقف المعنية باستخدام لقاح العقديات الرئوية عديد السكريد ذي 23 تكافؤاً غير المقترن (PPV23) بين البالغين والأطفال في عمر أصغر من أو يساوي عامين، وهي تحل محل ورقة الموقف لعام 2003 بشأن استخدام هذا اللقاح. وقد عرضت توصيات منظمة الصحة العالمية التي جرى مراجعتها في نهاية هذه المقالة، كما عرضت مستويات البيانات العلمية للتوصيات الرئيسية وبيان السياسات. ونظراً لضيق المساحة، أدرج في النص عدد محدود نسبياً من المراجع. وهناك المزيد من المعلومات حول اللقاح لقاح العقديات الرئوية عديد السكريد ذو التكافؤ 23 (PPV23)، وتتضمن قائمة موسعة للمراجع ومستويات البيانات العلمية على موقع الإنترنت:

<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>

كما سبق ونشر موقف منظمة الصحة العالمية حول اللقاح العديد السكريات ذو 7 تكافؤات المقترن بالبروتين (PCV7) بين الرضع وصغار الأطفال.²

المعلومات الأساسية

وبائيات العقديات الرئوية

تشكل العقديات الرئوية *Streptococcus pneumoniae* سبباً رئيسياً للمرضة والوفاة لدى الأطفال والبالغين في جميع بلدان العالم. وعلى الرغم من أهميتها، فإن المعلومات حول العبء المرضي لمختلف أشكالها مازال محدوداً، ولاسيما المعلومات عن المرضى بين كبار الأطفال والبالغين في بلدان الدخل المنخفض والمتوسط، وتبين على نحو كبير التقديرات الحالية عن عبء المرض. ويدل هذا التباين على ديناميكية وعدم ثبات وبائيات العدوى بالعقديات الرئوية، وعلى الاختلافات في تصاميم الدراسات والاختلافات الموسمية، والمشاكل المتأصلة في الوصول إلى تشخيص سببي في أغلب حالات الالتهاب الرئوي. وحسب تقديرات منظمة الصحة العالمية لعام 2002، تقع عالمياً حوالي 1.6 مليون وفاة في كل سنة نتيجة للالتهاب الرئوي، أغلبها يقع بين الرضع والمسنين.³ بالإضافة إلى أن الذين يعانون من نقص المناعة يعانون من خطورة مرتفعة في جميع فئات العمر.

ويمكن أن تنتشر العقديات الرئوية التي تستوطن الغشاء المخاطي الأنفي البلعومي إلى المواقع المجاورة في الجهاز التنفسي بالانتقال غير الغزوي. ويعرف مرض المكورات الرئوية الغزوي بأنه أي حالة تصل فيها العقديات الرئوية للدم أو السائل النخاعي الشوكي أو أي موقع عقيم طبيعياً في الجسم. إن مرض العقديات الرئوية الغزوي أقل شيوعاً من الالتهاب الرئوي بالعقديات الرئوية، ولكن تشخيصه الميكروبيولوجي أكثر وضوحاً، ولذلك يستخدم معدل وقوع مرض العقديات الغزوي كمؤشر لقياس العبء الكلي لمرض العقديات الرئوية. كما يمكن استخدام مستفردات مرض العقديات الرئوية الغزوي في دراسة توزيع الأنواع المصلية التي تسبب الأنواع الشديدة والوخيمة من مرض العقديات الرئوية.

وفي البلدان الصناعية، يتراوح معدل الوقوع السنوي لمرض العقديات الرئوية الغزوي بين 8 و 34 حالة لكل 100 ألف فرد من السكان، وتقع أعلى المعدلات بين الرضع والأطفال دون عمر عامين، وبين المسنين. ويتراوح المعدل السنوي بين من أهم أكبر من عمر 65 عاماً ما بين 24 إلى 85 حالة لكل 100 ألف فرد. وفي أوروبا والولايات المتحدة، يقدر أن العقديات الرئوية تسبب حوالي 30-50% من الالتهابات الرئوية المنقولة في المجتمع بين البالغين والتي تستدعي العلاج في المستشفيات.

بينما لا يعرف على نطاق واسع معدل وقوع مرض العقديات الرئوية الغزوي بين البالغين من سكان البلدان النامية. وقد أظهرت الدراسات المجتمعية بين سكان ألاسكا الأصليين وشعب الأباشي في جبال أريزونا في الولايات المتحدة الأمريكية، وكذلك السكان الأصليين في أستراليا، أن معدلات الوقوع السنوية لمرض العقديات الرئوية الغزوي يتراوح بين 53-178 حالة لكل 100 ألف فرد في الفئة العمرية 20-59 سنة، وبين 121-172 حالة لكل 100 ألف فرد لدى البالغين أكبر من عمر 60 سنة. وأظهرت الدراسات التي أجريت في مستشفيات شرق وجنوب أفريقيا بين عامي 1957-1990 أن 10-13% من الحالات التي أدخلت للعلاج في المستشفيات كانت تعزى إلى الالتهاب الرئوي. ويبلغ معدل الوقوع الافتراضي السنوي للالتهاب الرئوي بالعقديات الرئوية بين العاملين في مناجم الذهب في جنوب أفريقيا 90 حالة لكل ألف عامل في المنجم. وتشير مجمل الدراسات إلى أن مرض العقديات الرئوية سبب مهم في الوفيات والعلاج في المستشفيات بين البالغين والأطفال في البلدان النامية والبلدان الصناعية.

ويرتفع معدل وقوع مرض العقديات الرئوية الغزوي بين من يعانون من فقدان الطحال سواء كان فقداً تشريحياً أو وظيفياً (مثل الذين أجري لهم استئصال الطحال أو المصابين بمرض الخلايا المنجلية) وبين من يعانون من نقص المناعة، وتشمل المجموعة الأخيرة المصابين وراثياً بنقص المناعة وكذلك المصابين بنقص المناعة المكتسبة نتيجة لأمراض مثل السرطان، أو العلاج الكابت للمناعة، أو العدوى بفيروس الإيدز. ويزداد خطر تجرثم الدم بالعقديات الرئوية pneumococcal bacteraemia لدى البالغين المصابين بالعدوى بفيروس الإيدز نظراً لانخفاض عدد خلايا CD4. وفي حالة عدم وجود علاج مناسب بمضادات الفيروسات القهقرية أو بالوقاية الكيميائية بدواء تريموثوبريم-سلفاميثوكسازول، فيمكن أن يحدث تجرثم الدم بالعقديات الرئوية مبكراً في مسار المرض، أو يمكن أن يكون أول علامة على حدوث العدوى بفيروس الإيدز، كما يمكن أن تزداد معدلات مرض العقديات الرئوية الغزوي بخمسين إلى مئة ضعف لدى المصابين بالعدوى بفيروس الإيدز مقارنة بمن هم في أعمارهم من غير المصابين بالعدوى بفيروس الإيدز.

والعلاقة بين الإنفلونزا الموسمية والالتهابات الرئوية المنقولة في المجتمع غير واضحة، وهناك تقارير عن أن الالتهابات الرئوية المنقولة في المجتمع مضاعفات متكررة لجائحة الإنفلونزا.⁶ وأثناء جائحة الإنفلونزا عامي 1918-1919، وقع الالتهاب الرئوي الجرثومي الثانوي لدى ما يقدر بـ 7-20% من مرضى الإنفلونزا، ووصلت نسبة إماتة الحالات إلى 20-36%. ويعتقد أن معدلات الهجوم للالتهاب الرئوي الثانوي أثناء حوائح الإنفلونزا الأقل شدة في القرن العشرين أقل من ذلك بحوالي (5%). إن العوامل السببية المسؤولة عن الالتهابات الرئوية الثانوية بين مرضى الإنفلونزا لم تتضح حتى الآن نظراً لتكرار النقص في العينات الملائمة للاختبار، ولنقص حساسية ونوعية الطرق المستخدمة لتحديد أسباب الالتهابات الرئوية، إلا أن من المرجح أن يكون للمكورات الرئوية دوراً هاماً في ذلك.

وفي السنوات الأخيرة، أدخل العديد من البلدان المتقدمة لقاح PCV7 ضمن برامج تمنع الأطفال الروتينية، على احتمال أن تعدّل وبائيات عداوى الالتهاب الرئوي الغزوية لدى جميع السكان من خلال التأثير المباشر على الذين يجري تلقيحهم، ومن خلال التأثيرات غير المباشرة للقاح (مناعة القطيع) لدى من لم يجز تلقيحهم بما في ذلك البالغين من جميع الأعمار.⁷

مسبب المرض

العقديات الرئوية *S. pneumoniae* هي مكورات مزدوجة ذات محفظة إيجابية لصبغة غرام. والمحفظة العديدة السكرية تعتبر عامل فوعة ضروري. واكتشف، حسب الاختلافات في تركيب هذه المحفظة، وجود 91 نمطاً مصلياً متبايناً من العقديات الرئوية. ويختلف طيف الأنماط السائدة من المحفظة حسب العمر، والوقت، والإقليم الجغرافي، هذا بالرغم من أن الأنماط المصلية الشائعة المسببة للأمراض تكتشف باستمرار في جميع أرجاء العالم. وعلى الصعيد العالمي، هناك 20 نمطاً مصلياً مسؤولاً عن أكثر من 70% من مرض العقديات الرئوية الغزوي لدى جميع الفئات العمرية. وعدم القدرة على إيجاد عامل سببي واضح في حالات الالتهاب الرئوي بدون تجرثم الدم يمنع تقييم توزيع النمط المصلي لهذا المظهر الهام من مرض العقديات الرئوية، بالرغم من الاعتقاد بأنه يتشابه مع مرض العقديات الرئوية الغزوي. وتنتقل العدوى بالعقديات الرئوية مباشرة من شخص إلى شخص عن طريق المخالطة عن قرب عبر رذاذ التنفس. يعتقد أن انتقال العدوى وتوطن العقديات في منطقة الأنف والبلعوم أمر شائع الحدوث،

ولكن المراضة السريرية أقل حدوثاً. إلا أن الانتشار المباشر إلى الجيوب في الأذن الوسطى، وغزو مجرى الدم، قد يؤدي إلى المرض لدى الضعفاء.

وتعد مقاومة العقديات الرئوية لمضادات المكروبات مثل مركبات البنسلين، والسيفالوسبورين، والترميثوبريم-سلفاميكسازول، والماكروليد، والفلوركينولون مشكلةً خطيرةً آخذةً في الانتشار عالمياً، مما يزيد من صعوبة المعالجة، ويستدعي التمنيع الفعال ضد مرض العقديات الرئوية.⁸

ويرتكز التشخيص المختبري للمكورات الرئوية على إمكانية زراعتها في المزارع البكتيرية في أغلب المختبرات الميكروبيولوجية السريرية، وذلك بالرغم من أن سابق معالجتها بالمضادات الحيوية، والتعامل والنقل غير الصحيح للعينات، واستخدام وسط غير مناسب للزراعة قد يتسبب في فشل استفراد وعزل العقديات الرئوية. وقد تساعد اختبارات التشخيص السريعة الحديثة في التغلب على بعض هذه المصاعب، وقد تحسن اكتشاف العقديات الرئوية، بينما يجري التصنيف المصلي Serotyping والتصنيف الجزيئي molecular typing فقط في المختبرات المرجعية.

مرض المكورات الرئوية

ويعتبر الالتهاب الرئوي المصاحب بتجرثم الدم، وتجرثم الدم والتهاب السحايا الحُمويّ علامتين سريريتين هامتين على العدوى الغزوية بالمكورات الرئوية. ويعتقد أيضاً أن المكورات الرئوية سبب متكرر الحدوث للالتهابات الرئوية غير المصاحبة بتجرثم الدم؛ وهي مسؤولة عن أغلب الوفيات الناجمة عن المكورات الرئوية في البلدان النامية. وتشكل عدوى الأذن الوسطى والجيوب علامات غير غزوية أقل شدة ولكنها أكثر شيوعاً على نحو واضح لعدوى المكورات الرئوية، وحتى في البلدان الصناعية، فإن معدل إماتة الحالات الناجمة عن الالتهاب الرئوي المصاحب بتجرثم الدم قد يصل إلى 15-20% بين البالغين، وإلى 30-40% بين المرضى المسنين، على الرغم من العلاج المناسب بالمضادات الحيوية والرعاية المركزة.

وتشمل المجموعات المعرضة لخطر الإصابة بمرض المكورات الرئوية المصابين بفقد الطحال سواء الفقد الوظيفي أو الفقد التشريحي؛ و المصابين بالأمراض المزمنة في القلب أو الرئة أو الكلى؛ وداء السكري؛ وإدمان الخمر؛ وتسرب السائل النخاعي الشوكي؛ ونقص المناعة الوراثي أو المكتسب (بما في ذلك العدوى بفيروس الإيدز)؛ والأورام السرطانية الدموية أو العامة؛ ولدى من يتلقون علاجاً كابتاً للمناعة، بما في ذلك العلاج بالكورتيزون عن الطريق العام؛ ومن يتلقون زراعة الأعضاء أو خلايا تكوين الدم؛ أو غرس قوقعة الأذن. ولدى بعض المجموعات التي لديها حالات مؤهبة، وقد يتخطى معدل إماتة الحالات 50%، حتى في وجود العلاج المناسب.

لقاحات المكورات الرئوية

حالياً تتوفر تجارياً لقاحان لتوقي مرض المكورات الرئوية وهما: لقاح PCV7 ولقاح PPV23، ومن المتوقع ظهور مستحضرات أخرى في الأسواق خلال الأعوام القليلة القادمة، والغرض من ورقة الموقف هذه هو مراجعة جميع الجوانب المتعلقة بلقاح PPV23، وتحديث الدلائل الإرشادية لمنظمة الصحة العالمية الخاصة باستعماله.

لقاح PPV23

أعد لقاح PPV23 لتوقى مرض العقديات الرئوية لدى البالغين. وصرح باستعمال هذا اللقاح على نطاق واسع بين البالغين والأطفال أكبر من عمر سنتين، الذين يعانون من حالات طبية مستبطنة. تحتوي الجرعة المكونة من 0.5 ملي لتر من لقاح PPV23 على 25 ميكروغرام من المحفظة العديدة السكرية النقية لكل نوع من 23 نوعاً مصلياً للعقديات الرئوية (1، 2، 3، 4، 5، 6B، 7F، 8، 9N، 10A، 11A، 12F، 14، 15B، 17F، 18C، 19A، 20، 22F، 23F، 33F) وهي المسؤولة عن وقوع أغلب الحالات (85-90%) من مرض العقديات الرئوية الغروي لدى البالغين في الولايات المتحدة الأمريكية وقليل من البلدان الصناعية الأخرى قبل إدخال التمنيع الروتيني للأطفال باللقاح PCV7. ويحتوي لقاح PPV23 على عديدات السكرية المحفظة capsular polysaccharides لأكثر الأنماط المصلية للعقديات الرئوية المقاومة للأدوية. ولا يحتوي اللقاح على مواد مساعدة. ويجب حفظ اللقاح في درجة حرارة 2-8 درجة مئوية. ولم تنته لجنة خبراء منظمة الصحة العالمية المعنية بالمعايير البيولوجية من صياغة التوصيات الخاصة باتناج لقاح PPV23. ويعطى لقاح PPV23 في التمنيع الأولي كجرعة واحدة بالحقن في العضل (ويفضل إعطاؤه في العضلة الدالية deltoid) أو تحت الجلد. ويجب عدم خلط اللقاح في نفس المحقنة مع اللقاحات الأخرى، مثل لقاح الإنفلونزا، ويمكن إعطاؤهما في نفس الوقت ولكن بحقن منفصل في الذراع الأخرى. ولا يؤدي إعطاء اللقاحات في نفس الوقت إلى زيادة الآثار الضائرة، أو نقص الاستجابة المناعية لكلا اللقاحين. وتزداد تدريجياً الأضداد antibody الوقائية النوعية ضد محفظة العقديات الرئوية مع حلول الأسبوع الثالث بعد التلقيح.

الأمان

يعتبر لقاح PPV23 آمناً، على أساس استخدامه لمدة عشر سنوات، من حيث التفاعلات الوخيمة الفورية والعواقب الضائرة الطويلة الأمد المحتمل حدوثها. تحدث تفاعلات ضائرة طفيفة، مثل احمرار وألم وقتي في موضع الحقن، لدى 30-50% ممن جرى تلقيحهم، وهذا أكثر حدوثاً في الحقن تحت الجلد مقارنة بالحقن في العضل؛ ونادراً ما تحدث حمى منخفضة. التفاعلات الموضعية تكون أكثر حدوثاً لدى من يتلقون الجرعة الثانية من اللقاح.⁹ ويعتبر التفاعل التآقي anaphylactic reaction للجرعة السابقة من لقاح PPV23 مانعاً مطلقاً لإعطاء اللقاح.

الاستجابة المناعية

عديدات السكرية للمكورات الرئوية هي مستضدات مستقلة تحفز الخلايا T وبالتالي فإنها: (1) تكون ضعيفة في تحفيز المناعة لدى من هم أقل من عمر سنتين، (2) وتفشل في تحفيز الذاكرة المناعية. ويشير ضعف استدامة الأضداد antibodies التي يكوها اللقاح، في بعض الدراسات وليست جميعها، إلى إمكانية الاستفادة من تكرار التلقيح. وبعد الجرعة المفردة من لقاح PPV23، ينتج غلوبولين مناعي G خاص بالنمط المصلي للمكورات، وغلوبولين مناعي A و M، ويسود الغلوبولين المناعي من الصنف الفرعي G2 استجابة الغلوبولين المناعي G. تعتمد الاستجابات المناعية على العمر والنمط المصلي للعقديات الرئوية. عند قياس الأضداد الفاعلة (وهي الأكثر أهمية من الناحية البيولوجية مقارنة بقياس عيار الأضداد antibody titres عن طريق مقياس المُنْتَرِ المُنَاعِي المرتبط بالإنزيم ELISA)، تكون الاستجابة عادة أقل لدى المسنين عن الشباب. وهناك حاجة لمزيد من المعلومات

للقوف على إمكانية حدوث ضعف الاستجابة في أعقاب تكرار إعطاء لقاح العقديات الرئوية العديد السكريد.¹⁰ وبالإضافة إلى ذلك فإن إمكانية استخدام لقاح PPV23 لتعزيز الاستجابة المناعية لدى من سبق تلقيحهم باللقاح تحتاج إلى المزيد من الدراسات.

النجاعة والفعالية

بالرغم من الدراسات المتعددة التي أجريت في أقل من 30 عاماً، فإن نجاعة وفعالية لقاح PPV23 لدى الأطفال والبالغين مازالت غير واضحة التحديد بجانب كونها عرضة للجدل.^{11،12} ويعزى صعوبة قياس نجاعة وفعالية اللقاح إلى مشاكل كثيرة، تتضمن قلة تكرار حدوث أكثر النتائج المتخصصة (مثل العدوى بالعقديات الرئوية الغزوي)، وعدم دقة المعايير التشخيصية للنتائج الأكثر شيوعاً (مثل الالتهاب الرئوي بالعقديات الرئوية)، كما أن من المرجح بيولوجياً أن تتباين النجاعة والفعالية حسب العمر، وحسب وجود حالات مرضية دفيئة ترتبط بزيادة خطر وقوع مرض العقديات الرئوية ومدى شدة هذه الحالات الدفيئة. ومما يزيد من صعوبة تفسير نتائج الدراسات السابقة عدم دقة الطرق المنهجية في التجارب المعشاة المضبوطة بالشواهد randomized controlled trials التي تقيس نجاعة اللقاح، ودراسات الملاحظة عن فعالية اللقاح، وكذلك إمكانية حدوث تحيز bias في الاختيار ووجود عوامل مثيرة للارتباك في دراسات الملاحظة.^{13،14} وعلاوة على قلة عدد البحوث التي أجريت لدراسة فعالية لقاح PPV23 بين الأطفال.

وقد استعرضت التحاليل التلوية دراسات تقييم فعالية ونجاعة لقاح PPV23، بما في ذلك استعراض التحاليل التلوية الذي قامت به منظمة الصحة العالمية عام 2007 ومراجعة التجارب المعشاة المضبوطة بالشواهد.^{11،12} وتاماً كما ظهر من استعراض التحاليل البحثية، كانت نتائج التجارب المعشاة المضبوطة بالشواهد للقاح PPV23 متماشية مع تأثيره الوقائي المضاد لمرض العقديات الرئوية الغزوي والالتهاب الرئوي الناجم عن جميع الأسباب بين عامة الأصحاء من الشباب، وبدرجة أقل في توقي مرض العقديات الرئوية الغزوي بين عامة السكان من المسنين. ولم تظهر هذه التجارب أن لقاح PPV23 نافع ضد أي من مرض العقديات الرئوية الغزوي والالتهاب الرئوي الناجم عن جميع الأسباب بين السكان المعرضين لخطورة عالية، مثل البالغين والأطفال الذين لديهم حالات مرضية دفيئة تزيد من خطر إصابتهم بمرض العقديات الرئوية، أو من لديهم كبت مناعي شديد في أي عمر من الأعمار. والتجربة المعشاة المضبوطة بالشواهد الوحيدة التي أجريت في أوغندا لتقييم لقاح PPV23 بين البالغين المصابين بعدوى فيروس الإيدز، اكتشفت زيادة غير متوقعة في الالتهاب الرئوي الناجم عن جميع الأسباب بين الذين جرى تلقيحهم بلقاح PPV23. وهذه النتائج مازالت تفتقر إلى الشرح المفصل. وعلى نحو عام، لا تظهر التجارب المعشاة المضبوطة بالشواهد العالية الجودة تأثيراً وقائياً للقاح PPV23 بين البالغين المعرضين لخطر عال للإصابة بعدوى العقديات الرئوية.

وفي نفس الوقت، أظهرت دراسات الملاحظة التي تقيس فعالية لقاح PPV23 أن اللقاح فعال بنسبة 50-80% في اتقاء مرض العقديات الرئوية الغزوي بين البالغين المؤهلين مناعياً، ومن لديهم حالات مرضية دفيئة ولكنهم لا يعانون من كبت مناعة وخيم.^{16، 17، 18، 19} علاوة على أن الذين تلقوا لقاح PPV23 ولم ينشأ لديهم التهاب رئوي، فإن شدة المرض لديهم وخطر الموت قد يتراجعان.^{20،21،22} بعض دراسات الشواهد أظهرت تأثيراً وقائياً

لقاح PPV23 بين المصابين بعدوى فيروس الإيدز ولديهم كبت مناعي طفيف إلى متوسط،^{23، 24} بالرغم من أن المصابين بعدوى فيروس الإيدز ويعانون من كبت مناعي وخيم يبدو أنهم لا يستفيدون من لقاح PPV23.²⁵

وحسب المعلومات السابقة والتقييم الاقتصادي، أوصت السلطات في بعض البلدان العالية والمتوسطة الدخل بضرورة إعطاء لقاح PPV23 للسكان المستهدفين المعرضين لخطر المرض والوفاة نتيجة لعدوى العقديات الرئوية، بما في ذلك من هم أكبر من عمر 65 سنة، والمصابين بداء الخلايا المنجلية sickle-cell disease، أو من يفتقدون وظائف الطحال، والمصابين بمرض دفين يؤثر على الجهاز القلبي الوعائي، والمصابين بحالات الكبت المناعي، بما في ذلك المصابين بعدوى فيروس الإيدز.^{26، 27، 28} لم تضع البلدان النامية استخدام لقاح PPV23 في أولوياتها واعتمدت على الوقاية الكيميائية بدواء تريمتوبريم-سلفاميكسازول للوقاية من الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجُحْوِيَّة Pneumocystis jirovecii، أو العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية، أو كلاهما. لكن كلا العلاجين يمكن أن يقلل أيضاً من خطر العدوى بالعقديات الرئوية.²⁹

استدامة الاستجابة المناعية ومدة حمايتها

يؤدي لقاح PPV23 إلى ارتفاع أولي في عيار الأضداد، والذي يتناقص مع مرور الوقت. وبين كبار السن، يقترب عيار الأضداد بعد مرور 4-7 سنوات من التلقيح من نفس المستوى القاعدي للعيار قبل التلقيح. والأهمية السريرية لهذا الانحدار في الأضداد المكتشفة ليست واضحة، حيث أن العوامل المناعية المرتبطة بالوقاية الناجمة عن لقاح العقديات الرئوية العديد السكريد لم تتضح بعد، وهناك كم محدود نسبياً من المعطيات السريرية المتاحة بشأن مدة الوقاية التي ينتجها اللقاح ضد مرض العقديات الرئوية الغزوي. ومن دراستي الملاحظة اللتين أجرينا تقييماً للوقاية السريرية الناجمة عن لقاح PPV23، اكتشفت إحدى الدراستين أن الفعالية قد تراجعت بعد التلقيح مع كبار السن (أكبر من 65 سنة) وكذلك كلما طال الوقت بعد منذ التلقيح (3-5 سنوات)؛ واكتشفت الدراسة الأخرى أن فعالية اللقاح كانت مستقرة مع الوقت (لأكثر من 9 سنوات)، إلا أن فاصلة الثقة حول النقطة التقديرية لفعالية اللقاح في نقاط زمنية مختلفة كانت واسعة.^{19، 30}

قد تكون هناك حاجة لتكرار التلقيح بلقاح PPV23 لأن من غير المعتاد أن اللقاح يؤدي إلى وقاية طويلة الأمد، وذلك مثل سائر اللقاحات العديدة السكريد، ولأن معدل وقوع عدوى العقديات الرئوية بين البالغين تزداد على نحو كبير مع العمر.³¹ وتحتاج القرارات بشأن تكرار التلقيح بلقاح PPV23 وتطبيق ذلك روتينياً إلى تقييم البيانات المتعلقة بالاستجابة المناعية لأكثر من جرعتين من مستضدات عديدة السكريد للعقديات الرئوية، والمزايا السريرية المحتملة لإعادة التلقيح وتكرار وقوع الآثار الضائرة. إن حجم استجابة الأضداد لإعادة التلقيح يمكن أن تكون أقل من الاستجابة التالية للجرعة الأولى من اللقاح،^{10، 32} ولكن الأهمية السريرية لهذا الاكتشاف غير معروفة. إلا أن القلق بشأن التحمل المناعي المتوقع كان عاملاً يحد من التوصية بتكرار التلقيح في بعض البلدان. والبيانات بشأن الفعالية السريرية لتكرار التلقيح مازالت محدودة، ولاسيما بين المسنين الأصحاء، ويتباين على نحو كبير التطبيق الحالي لتكرار التلقيح حسب البلدان. وبالرغم من احتمال وقوع تفاعلات ضائرة موضعية على نحو متكرر أكثر بين من يتلقون الجرعة الثانية والثالثة من لقاح PPV23، إلا أن هذه التفاعلات محدودة ذاتياً وليست وخيمة.

الفعالية لقاء التكلفة

إن دراسات الفعالية لقاء التكلفة لاستخدام لقاح PPV23 في مختلف المجموعات المعرضة للخطر هي مستقاة من البلدان الصناعية فقط. وتختلف نتائج هذه الدراسات اعتماداً على السمات السكانية، واختيار النقاط النهائية، وعوامل أخرى. والبيانات المستقاة على نحو رئيسي من دراسات الشواهد، توحي بأن لقاح PPV23 فعال نسبياً لقاء التكلفة مقارنة بتدخلات الرعاية الصحية الأخرى، وأن اللقاح بإمكانه توفير التكاليف إذا أُعطي لفئات عمرية منتقاة، مثل المسنين أكبر من عمر 65 سنة. ولكن باستثناء دراسة واحدة أجريت في الولايات المتحدة،³³ فإن أغلب هذه الدراسات قد أجريت قبل إدراج لقاح PPV23 ضمن جداول تمنيح الرضع. والفعالية لقاء التكلفة للقاح PPV23 في البلدان التي تعطي اللقاح للرضع بمعدلات مرتفعة يمكن أن تستدعي إعادة التحليل، حيث أن الملاحظة في العديد من البلدان الصناعية تشير إلى أن الفئات العمرية التي لم تستهدف بتلقي لقاح PCV7 قد انخفضت لديها معدلات مرض العقديات الرئوية الغزوي وجميع أسباب معالجة الالتهاب الرئوي في المستشفيات، وهذا من الأرجح نتيجة للمناعة غير المباشرة (مناعة القطيع).

استخدام لقاح PPV23 في التأهب لجائحة الإنفلونزا

يعتقد أن العقديات الرئوية سبب شائع للعدوى البكتيرية الثانوية لدى المصابين بالإنفلونزا.^{5، 34} وحيث لم يظهر أن للقاح PPV23 القدرة على الوقاية من الالتهاب الرئوي غير المصاحب بتجرثم الدم بين المعرضين لأعلى احتمالات الخطورة للإصابة بالمرض والوفيات المتعلقة بالإنفلونزا، لكن لقاح PPV23 يمكن أن يخفف من احتمال خطر الالتهاب الرئوي المصاحب بتجرثم الدم والمضاعفات ذات العلاقة في مواقع حدوث الفاشيات الكبرى للإنفلونزا والتي يمكن أن يتضرر منها تضرراً بالغاً الشباب الأصحاء.³⁵

تمنيح الأمهات

لم يبلغ عن حدوث عواقب ضائرة بين الولدان الذين أعطيت أمهاتهم لقاح PPV23 أثناء الحمل. وهناك معطيات محدودة من البلدان النامية حول عبء مرض العقديات الكروية بين الولدان، ومزايا الصحة العمومية المتوقعة، ومخاطر استراتيجية تمنيح الأمهات.^{36، 37، 38، 39} وانتهت مراجعة كوكران Cochrane المتعاونة عام 2006 إلى عدم كفاية البيانات لدعم اقتراح إعطاء لقاح PPV23 أثناء الحمل للحد من مرض العقديات الرئوية لدى صغار الرضع الذين لا يمكن تمنيعهم بلقاح PCV7⁴⁰. إلا أن هناك حاجة للمزيد من البحوث لتقييم تمنيح النساء أثناء فترة الحمل أو فترة الإرضاع من الثدي بلقاحات العقديات الرئوية لحماية أولادهن أثناء الشهور الأولى من العمر.

موقف منظمة الصحة العالمية حول استخدام لقاح PPV23

في السنوات الأخيرة، أصبح هناك المزيد من الدراسات واستعراضات التحاليل البحثية حول نجاعة وفعالية لقاح PPV23. كما أن القلق المتصاعد بشأن جائحة الإنفلونزا قد أثار أسئلة حول الدور المحتمل للقاحات العقديات الرئوية في توقي العدوى الجرثومية الثانوية للالتهابات الرئوية والمضاعفات الناجمة عن الإنفلونزا. وعلاوة على ذلك، أدخلت كثير من البلدان الصناعية لقاح PCV7 في برامج تمنيح الرضع الروتينية لديها، لتأثيرها المحتمل على

وبائيات العدوى بالعقديات الرئوية بين السكان من خلال تأثير اللقاح المباشر وغير المباشر (مناعة القطيع).^{41, 7} وإيلاء الاهتمام بهذه التطورات، روجعت ورقة الموقف حول لقاح PPV23 لعام 2003. وكجزء من هذه العملية، جرى تصنيف مستوى جودة البيانات العلمية التي تدعم التوصيات الرئيسية للسياسات، وجرى تصنيفها إلى جودة عالية، ومتوسطة، وسيئة، وشديدة السوء باستخدام نظام GRADE.⁴² وقد خصصت لنتائج التجارب المعشاة المضطبة بالشواهد قيمة مرتفعة في الاستنتاجات مقارنة بنتائج دراسات الملاحظة. ويوجد رابط إلكتروني في بداية هذه المقالة يؤدي إلى جداول التصنيف. ونظراً للعبء الكبير لمرض العقديات الرئوية بين الأطفال والبالغين، فإن منظمة الصحة العالمية تعتبر الوقاية من مرض العقديات الرئوية أولوية كبرى في كل من البلدان الصناعية والنامية.

والمعطيات الخاصة بنجاعة وفعالية لقاح PPV23 غير ثابتة، فهي تتباين بين فئات العمر المختلفة للسكان، وبين مختلف النتائج المستهدفة، وتأثر تأثيراً كبيراً حسب جودة كل دراسة.¹² وبالنتيجة، فإن التجارب المعشاة المضطبة بالشواهد واستعراضات التحاليل التلوية البحثية لهذه التجارب أظهرت أن النتائج ثابتة من حيث التأثير الوقائي للقاح ضد مرض العقديات الرئوية الغزوي وجميع أسباب الالتهاب الرئوي بين الشباب الأصحاء، وبدرجة أقل في توقي مرض العقديات الرئوية الغزوي لدى المسنين أكبر من عمر 65 سنة.^{43, 44} وقد فشلت التجارب المعشاة المضطبة بالشواهد في إظهار نجاعة اللقاح ضد مرض العقديات الرئوية الغزوي أو جميع أسباب الالتهاب الرئوي لدى من يعانون من حالات نقص المناعة، بغض النظر عن العمر. وتشير أغلب دراسات الملاحظة إلى أن الفعالية تصل إلى 50-80% ضد مرض العقديات الرئوية الغزوي بين البالغين الأصحاء، وقد أبلغ عن نتائج مشابهة لدى بعض السكان المعرضين لخطر مرتفع.⁴⁵

وقد أوصى الكثير من البلدان الصناعية بتمنيع المسنين والفئات المعرضة للخطر بلقاح PPV23^{26, 27} وفي المواقع ذات الموارد المحدودة حيث توجد أولويات صحية أخرى ملحة، فإن البيانات لا تدعم التميميع الروتيني للمسنين والسكان المعرضين للخطر بلقاح PPV23. ومع الأخذ في الاعتبار التأثيرات الهامة لمناعة القطيع بين البالغين في أعقاب التميميع الروتيني للرضع بلقاح PCV7، فإنه يجب اعتبار الأولوية الكبرى هي إعطاء لقاح PCV7 للرضع والحفاظ على نسبة تغطية مرتفعة به. والبلدان التي تفكر في استخدام لقاح PPV23 للمسنين أو الفئات السكانية الأخرى المعرضة للخطر ستحتاج إلى إعداد استراتيجيات للوصول إلى الفئات السكانية المستهدفة.

إن المصابين بعدوى فيروس الإيدز يتعرضون لخطورة عالية للإصابة بمرض العقديات الرئوية. وقد أوصت العديد من البلدان المرتفعة والمتوسط الدخل باستخدام لقاح PPV23 روتينياً للبالغين وكبار الأطفال المصابين بعدوى فيروس الإيدز.^{25, 26} إلا أن التجربة الوحيدة المعشاة المضطبة بالشواهد التي أجريت في البلدان النامية حول لقاح PPV23، والتي قيّمت النتائج السريرية بين البالغين المصابين بعدوى فيروس الإيدز، أظهرت زيادة لا يعتد بها إحصائياً في مرض العقديات الرئوية الغزوي، وزيادة يعتد بها إحصائياً في جميع أسباب الالتهاب الرئوي، بالرغم من أن من تلقوا اللقاح كان لديهم منفعة إجمالية في البقاء على قيد الحياة. ونظراً لقلّة البيانات حول المنافع، فإنه لا يوصى بتمنيع البالغين المصابين بعدوى فيروس الإيدز روتينياً بلقاح PPV23 في الأماكن

المحدودة الموارد.⁴⁶ وفي البلدان المنخفضة الدخل، توصي منظمة الصحة العالمية بتطبيق التدابير الأخرى المباشرة وغير المباشرة التي تساعد في توقي مرض العقديات الرئوية، مثل الوقاية الكيميائية بدواء تريميثوبريم-سلفاميثوكسازول، والمعالجة بمضادات الفيروسات القهقرية.

لم يظهر لقاح **PPV23** قدرة في خفض خطر الالتهابات الرئوية المنقولة في المجتمع والمرتبطة بالإنفلونزا الموسمية أو جائحة الإنفلونزا. إلا أن البلدان التي يستخدم فيها لقاح **PPV23**، قد يساعد زيادة مستوى تعاطي اللقاح لدى الفئات السكانية المعرضة للخطر في الحد من وقوع الالتهابات الرئوية المصاحبة بتجرثم الدم أثناء وباء أو جائحة الإنفلونزا. ومع ذلك فإنه في البلدان التي لا تطبق التمنيع الروتيني بلقاح **PPV23** للفئات السكانية المعرضة للخطر، مازالت المعطيات غير كافية للتوصية بإدخال هذا اللقاح للحد من المراضة والوفيات المرتبطة بجائحة الإنفلونزا.

والبيانات غير الكافية للتأثيرات المفيدة تحول دون التوصية بالتمنيع بلقاح **PPV23** روتينياً للنساء الحوامل والمرضعات لاتقاء مرض العقديات الرئوية لدى الرضع أثناء الشهور الأولى القليلة من العمر.⁴⁷ وعلى ضوء التأثير القوي لمناعة القطيع بسبب التمنيع الروتيني للرضع بلقاح **PCV7**، والوقاية غير المباشرة لصغار الرضع غير القادرين على تلقي لقاح مقترن للعقديات الرئوية، فإنه يجب إيلاء الاهتمام بضمان التغطية العالية بلقاح **PCV7** في برامج التمنيع الوطنية (أو بلقاح مكافئ له مقترن بالعقديات الرئوية).

وبصفة عامة، يجب تأجيل لقاحات العقديات الرئوية أثناء فترة الحمل، وبخاصة خلال الشهور الثلاثة الأولى، لأن تأثيرها على الجنين لم يجر تقييمه على نحو مكتمل، بالرغم من أنه لم يجر الإبلاغ عن عواقب ضائرة بين الولدان الذين أعطيت أمهاتهم لقاح **PPV23** أثناء الحمل. وفي البلدان التي تعطي روتينياً لقاح **PPV23** إلى المعرضين لعوامل اختطار مرض العقديات الرئوية (انظر أعلاه)، فإنه يمكن أثناء الحمل تمنيع النساء اللاتي يُعتبرن في حاجة ملحة لهذا اللقاح.

التمنيع الأولي بلقاح **PPV23** يتكون من جرعة واحدة في العضل أو تحت الجلد. ويفضل إعطاؤه في العضل نظراً لقلة التفاعلات في موضع الحقن. إن أفضل توقيت، وأفضل تكرار وفعالية سريرية للجرعات الإضافية للقاح **PPV23** لم تحدد جيداً بعد، وتختلف التوصيات الوطنية بشأن تكرار التمنيع. ولكن على أساس المعطيات بشأن مدة المناعة التي يحدثها اللقاح، توصي منظمة الصحة العالمية بتكرار التمنيع مرة واحدة بعد مرور أكثر من خمس سنوات من التمنيع الأول.⁴⁸

هناك حاجة للمزيد من المعطيات حول انخفاض الاستجابة في أعقاب الجرعات المتكررة للقاح العقديات الرئوية العديد السكريد. كما أن هناك حاجة لمزيد من الدراسات لوضع التوصيات حول احتمال استخدام لقاح **PPV23** لتوسيع التغطية بالنمط المصلي لدى الأفراد الذين تلقوا من قبل لقاح **PCV7**.⁴⁹

وهناك حاجة لمزيد من اللقاحات المقترنة الناجعة أو الأعماط الأخرى من اللقاحات التي تغطي غالبية الأعماط المصلية للعقديات الرئوية التي تسبب أمراضاً خطيرة بين كبار الأطفال والبالغين على الصعيد العالمي، والمسؤولة

في كثير من الأحوال عن المقاومة لأغلب مضادات الميكروبات المستخدمة. وتدعم منظمة الصحة العالمية الجهود المبذولة في إعداد هذه المنتجات.

المراجع والمصادر

- ¹ See No. 14, 2003, pp. 110–119.
- ² See No. 12, 2007, pp. 93–104.
- ³ Estimates of disease burden and cost-effectiveness. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html; accessed October 2008).
- ⁴ Toschke AM et al. No temporal association between influenza outbreaks and invasive pneumococcal infections. *Archives of Disease in Childhood*, 2008, 93(3):218–220.
- ⁵ Talbot TR et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118(3):285–291.
- ⁶ Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198(7):962–270.
- ⁷ Lexau CA et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 294(16):2043–2051.
- ⁸ Adegbola RA et al. Serotype and antimicrobial susceptibility patterns of isolates of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in the Gambia 1996–2003. *Tropical Medicine & International Health*, 2006, 11(7):1128–1135.
- ⁹ Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 281(3):243–248.
- ¹⁰ O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7(9):597–606.
- ¹¹ Moberley S et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (1):CD000422.
- ¹² Huss A et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials of higher and lower methodological quality [in press]. *Canadian Medical Association Journal*, 2008.
- ¹³ De Vito C et al. A systematic review evaluating the potential for bias and the methodological quality of meta-analyses in vaccinology. *Vaccine*, 2007, 25:8794–8806.
- ¹⁴ Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine*, 2004, 22:927–946.
- ¹⁵ French N et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*, 2000, 355(9221):2106–2111.
- ¹⁶ Conaty S et al. 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(23-24):3214–3224.
- ¹⁷ Zhogolev SD, Ogarkov PI, Mel'nichenko PI. [The prophylaxis of nonhospital pneumonia using 23-valent pneumococcus vaccine in the military collectives] *Voen Med Zh*, 2004, 325(12):35–43, 96 [In Russian].
- ¹⁸ Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infectious Diseases*, 2003, 3(2):71–78.
- ¹⁹ Butler JC et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270(15):1826–1831.
- ²⁰ Mykietiuk A et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2006, 25(7):457.
- ²¹ Fisman DN et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:1093–1101.
- ²² Johnstone J et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Archives of Internal Medicine*, 2007, 167:1938–1943.
- ²³ Peñaranda M et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: A case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45:e82–87.
- ²⁴ Breiman RF et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV infected patients. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:2633–2638.
- ²⁵ Feikin DR et al. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(7):445–455.
- ²⁶ ACIP. Prevention of Pneumococcal Disease – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*

[recommendations and reports series], 1997, 46:RR-8.

²⁷ ECDC. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine for subjects over 65 years of age during and inter-pandemic period. Technical Report of the Scientific Panel on Vaccines and Immunization, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden, 18 January 2007 (available at <http://ecdc.europa.eu/en/>).

²⁸ United States Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule – United States, October 2006–September 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2006, 55(40):Q1–Q4.

²⁹ Levine OS et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet*. 2006, 367(9526):1880–1882.

³⁰ Shapiro ED et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1991, 325(21):1453–1460.

³¹ Manoff S et al and the Pneumococcal Revaccination Study Group. Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults ≥65 years of age. Presented at the 12th International Congress on Infectious Diseases, Lisbon, Portugal, June 2006.

³² Töring J et al. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine*, 2003, 22(1):96–103.

³³ Smith KJ et al. Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*, 2008, 11:1420–1431.

³⁴ McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19(3):571–582.

³⁵ Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6(5):303–312.

³⁶ Lehman D et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the highlands of Papua New Guinea. *Vaccine*, 2002, 20:1837–1845.

³⁷ Lehmann D et al. Studies of maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in Papua New Guinea. *Vaccine*, 2003, 21:3446–3450.

³⁸ Quiambao BP et al. Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. *Vaccine*, 2007, 25:4470–4477.

³⁹ Shann F. Giving pneumococcal vaccine to mothers. *Vaccine*, 2007, 25:6147.

⁴⁰ Chaithongwongwatthana S et al. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (1):CD004903.

⁴¹ Flannery B et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Annals of Internal Medicine*, 2006, 144(1):1–9.

⁴² Atkins D et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Services Research*, 2004, 4(1):38.

⁴³ LQSE: moderate-quality evidence to support effectiveness of PPV23 against IPD in healthy adults.

⁴⁴ LQSE: moderate-quality evidence to support effectiveness of PPV23 against IPD in elderly populations.

⁴⁵ LQSE: low-quality evidence of a lack of effectiveness of PPV23 against IPD in high-risk groups, acknowledging the variability of high-risk groups and of effectiveness in these groups.

⁴⁶ Low-quality evidence in support of a deleterious effect of the vaccine. Existing evidence does not favour giving the vaccine to HIV-positive individuals in developing countries. In industrialized settings, there is low evidence of effectiveness but no evidence of detrimental effect of the vaccine.

⁴⁷ LQSE: very low-quality evidence supports administering PPV23 to pregnant women for prevention of pneumococcal disease in infants too young to be immunized with PCV7.

⁴⁸ LQSE: very low-quality evidence supports a beneficial effect of revaccination.

⁴⁹ LQSE: very low-quality evidence justifies use of a booster dose of PPV23 in children previously immunized with PCV7. Actually, the only trial does not indicate a need for booster doses in developing countries.