

Profilaktyka u osób z grupy wysokiego ryzyka inwazyjnych zakażeń pneumokokowych

Zakażenia dróg oddechowych należą do najczęstszych chorób współczesnego świata, a wśród bakteryjnych patogenów czołowe miejsce zajmuje *Streptococcus pneumoniae*. Pomimo odkrycia wielu skutecznych antybiotyków zapalenia płuc wciąż są jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji i zgonu. Szczepienia ochronne są starszą, ale nie mniej skuteczną metodą zwalczania zakażeń. Ich skuteczność została udowodniona w dobrze skonstruowanych badaniach, nie są jednak powszechnie stosowane.

Ze względu na duże znaczenie zdrowotne zakażeń pneumokokowych trzeba znać odpowiedź na dwa fundamentalne pytania: Czy warto stosować profilaktykę zakażeń pneumokokowych oraz kogo należy szczepić przeciw pneumokokom?

Odpowiedź na te pytania wymaga znajomości sytuacji epidemiologicznej. W Polsce brakuje jednak wiarygodnych i szczegółowych danych o rozpowszechnieniu zakażeń, uwzględniających etiologię, antybiotykooporność, sytuację w grupach ryzyka, skuteczność szczepień itp. Zalecenia oparte na wynikach badań amerykańskich lub zachodnioeuropejskich obarczone są dużym ryzykiem błędu. Pomimo stopniowo zwiększającej się wiedzy o sytuacji w Polsce nadal musimy korzystać przede wszystkim z informacji pochodzących z innych krajów.

Występowanie zakażeń pneumokokowych

Streptococcus pneumoniae jest przyczyną zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych oraz inwazyjnej choroby z bakteriami, zapaleniem płuc lub opon mózgowo-rdzeniowych. W Stanach Zjednoczonych powoduje rocznie aż 7 mln przy-

padków zapalenia ucha środkowego, 500 tys. zapaleń płuc, 50 tys. przypadków bakteriemii i 3 tys. zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych.¹ Wskaźnik zapadalności wynosi w tym kraju 23/100 tys., ale u osób >65. r.ż. 60/100 tys., a u dzieci <2. r.ż. aż 167/100 tys.² U Afroamerykanów zakażenie to występuje 3-5 razy częściej niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej,³ a u Indian zapadalność wynosi 156/100 tys. u osób dorosłych i aż 2396/100 tys. u dzieci <2. r.ż.⁴

Europejskie dane epidemiologiczne są mniej dokładne i znacznie bardziej zróżnicowane, nawet w tych samych krajach. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenia płuc ocenia się na 100-1200/100 tys.,^{5,6} ale u osób w podeszłym wieku wskaźnik ten wzrasta do 3400/100 tys.⁷ Etiologię zapalenia płuc udaje się zwykle ustalić tylko w połowie przypadków. *Streptococcus pneumoniae* jest zdecydowanie najczęstszą przyczyną pozaszpitalnych zapaleń płuc w przypadkach, w których udało się ustalić ich etiologię, odpowiadając za ok. 30-50% przypadków.⁸ W Wielkiej Brytanii jest przyczyną 48% zachorowań na pozaszpitalne zapalenie płuc,⁹ w Finlandii 41%,¹⁰ w Szwecji 38%,¹¹ w Hiszpanii 28%,¹² a we Francji 27%.¹³

W Polsce dane epidemiologiczne są niekompletne i mało wiarygodne. Większość szczepów wyhodowanych z krwi stwierdzono w przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które na ogół stanowi tylko kilka procent inwazyjnych zakażeń pneumokokowych. Pomimo obowiązku rejestracji każdego zachorowania i zgonu spowodowanego *Streptococcus pneumoniae* odnotowuje się zaledwie pojedyncze przypadki zgonów z tego powodu. Świadczy to o wielkim niedoszacowaniu.

dr n. med. Tadeusz M. Zielonka

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Medycyna po Dyplomie 2010; (19); 12 (177): 65-72

Program koordynowany przez dr. hab. med. Leszka Szenborna, Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych, AM Wrocław, akredytowany przez Polskie Towarzystwo Lekarskie

Program realizowany dzięki grantowi edukacyjnemu firmy

sanofi pasteur
The vaccine division of sanofi-sintelabo Group

Po wprowadzeniu programu monitorowania inwazyjnych zakażeń bakteryjnych (program BINet [celem projektu jest poprawa standardów diagnostycznych oraz rozpoznania sytuacji epidemiologicznej pozaszpitalnych inwazyjnych zakażeń bakteryjnych w Polsce – przyp. red.]) liczba wszystkich zarejestrowanych w Polsce inwazyjnych zakażeń pneumokokowych zwiększyła się z 25 przypadków w 1997 r. do 310 w 2009 r. Dla porównania we Francji stwierdza się kilka tysięcy zachorowań rocznie. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową u polskich dzieci ocenia się na 17-19/100 tys.¹⁴

Konsekwencje zakażeń pneumokokowych

Zakażenie *Streptococcus pneumoniae* jest jedną z najważniejszych przyczyn hospitalizacji i zgonów. W Stanach Zjednoczonych odpowiada za 25-35% przypadków zapaleń płuc wymagających hospitalizacji.¹⁵ U osób w podeszłym wieku lub z chorobami przewlekłymi przebieg tych zakażeń jest cięższy i częściej dochodzi do zgonu. Dotyczy to szczególnie inwazyjnych postaci choroby przebiegających z bakteriami.^{16,17} Pomimo odpowiedniego leczenia aż 19-28% pneumokokowych zapaleń płuc przebiegających z bakteriami kończy się zgonem.^{18,19} U chorych w podeszłym wieku śmiertelność w przebiegu pneumokokowych zapaleń płuc z bakteriami wynosi 30-40%.²⁰ U dzieci śmiertelność jest niższa (ok. 3%), ale zakażenia pneumokokowe są szczególnie groźne u dzieci ze zmniejszoną odpornością, zwłaszcza gdy dochodzi do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.²¹ Ocenia się, że zakażenia pneumokokowe powodują rocznie 40 tys. zgonów w Stanach Zjednoczonych²¹ i aż 1 mln 600 tys. na świecie.²²

Ciężki przebieg tych zakażeń i wysoka śmiertelność wynikają ze zdolności bakterii do skutecznego przeciwdziałania mechanizmom obronnym gospodarza (za pośrednictwem takich narzędzi jak otoczka wielocukrowa, proteaza IgA, leukocydyna i adhezyny) oraz do penetracji zainfekowanych tkanek (służą temu czynniki inwazyjne, takie jak otoczka, pneumolizyna, hemolizyna, fimbrie i nadtlenuk wodoru).^{23,24} Wśród ponad 90 wykrytych serotypów *Streptococcus pneumoniae* tylko niewielka liczba szczepów, o szczególnej zakaźności i zjadliwości, powoduje inwazyjne zakażenie pneumokokowe.

Grupy ryzyka

Zakażenia pneumokokowe są częstym i groźnym powikłaniem grypy. Obserwuje się wyraźny związek pomiędzy epidemią grypy a wzrostem zachorowań na pneumokokowe zapalenie płuc.²⁵ Inwazyjne zakażenia pneumokokowe rozwijają się głównie u małych dzieci, osób w podeszłym wieku oraz osób cierpiących na choroby przewlekłe. Szczególnie zagrożone są osoby z czynnością lub anatomiczną asplenią, co związane jest z upośledzonym procesem oczyszczania krwi z bakterii.^{26,27} Do zakażeń dochodzi często u osób z zaburzeniami immunologicznymi (np. z wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, białaczkami, chłoniakami niezłośliwymi, szpiczakiem, chłoniakiem Hodgkina, po przeszczepieniu szpiku, po radioterapii, stosujących leki alkilujące, antymetabolity lub glikokortykosteroidy),^{27,28,29,30} a także z niewydol-

nością nerek lub zespołem nerczycowym.^{28,31} *Streptococcus pneumoniae* jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń u chorych na AIDS.³² U dzieci inwazyjne zakażenie pneumokokowe bywa niejednokrotnie pierwszą manifestacją kliniczną zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), a roczna zapadalność w tej grupie sięga 1000 zachorowań na 100 tys.³³ O ile zapadalność na inwazyjne zakażenia pneumokokowe w zdrowej populacji Stanów Zjednoczonych wynosi 9/100 tys., o tyle u chorych na cukrzycę wzrasta do 51/100 tys., u chorych na przewlekłe choroby płuc (takie jak POChP, rozemna, rozstrzenie oskrzeli) wynosi 63/100 tys., u chorych na przewlekłe choroby serca 94/100 tys., a u osób nadużywających alkoholu 100/100 tys.³⁴ Jeszcze większa jest zapadalność u chorych na raka (300/100 tys.), a także na nowotwory hematologiczne (503/100 tys.).³⁴ Zwiększone ryzyko zakażeń pneumokokowych obserwuje się również u rezydentów domów pomocy społecznej, spokojnej starości lub dla przewlekłe chorych.^{35,36} U osób w podeszłym wieku aż 90% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej stwierdza się u chorych na schorzenia stanowiące zwiększone ryzyko tego zakażenia.³⁴ U dzieci inwazyjna postać choroby jest związana z nosicielstwem pneumokoków w górnych drogach oddechowych, co stwierdza się nawet u połowy małych dzieci.³⁷

Antybiotykooporność

Lekiem pierwszego rzutu w zakażeniach pneumokokowych jest penicylina lub amoksycylina. W przeciwieństwie do *Streptococcus pyogenes* wykazującego stuprocentową wrażliwość na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* charakteryzuje się narastającą lekoopornością.³⁸ Odsetek szczepów opornych na penicylinę jest różny w poszczególnych krajach, co wiąże się z nadużywaniem antybiotyków lub ich błędnym stosowaniem. W krajach przestrzegających zasad racjonalnej antybiotykoterapii, takich jak Holandia, Austria, Szwecja lub Dania, odsetek szczepów opornych na penicylinę sięga kilku procent, podczas gdy np. w Rumunii, Hiszpanii, Francji i na Węgrzech wynosi kilkadziesiąt procent.³⁹ W Polsce oporność na penicylinę wynosi 30%, a na inne leki sięga od 50% w stosunku do ko-trymoksazolu do 8% w stosunku do amoksycyliny.⁴⁰ Wrażliwość pneumokoków na powszechnie stosowane leki przeciwbakteryjne zmniejsza się.^{40,41} W Stanach Zjednoczonych w ciągu 4 lat odsetek szczepów opornych na makrolidy zwiększył się z 10% do 20%,⁴² a w Polsce w ciągu 2 lat z 21% do 35%.⁴⁰

Istotnym czynnikiem ryzyka zakażenia szczepami opornymi na antybiotyki beta-laktamowe jest zbyt długie stosowanie leków przeciwbakteryjnych w małych dawkach w przeszłości.⁴³ Powodem może być również niedawno przebyte zapalenie płuc, hospitalizacje, przewlekłe schorzenia, pobyt w zakładach opiekuńczo-leczniczych lub domach spokojnej starości, a także kontakt z małymi dziećmi, które często są nosicielami bakterii.⁴⁴

Działania niepożądane leków przeciwbakteryjnych

Leki przeciwbakteryjne mogą powodować liczne działania niepożądane, istotnie ograniczające możliwość ich stosowania. Po podaniu penicyliny u 3-10% pacjentów dochodzi do reakcji alergicznej.⁴⁵

Szczególnie groźne są odczyny natychmiastowe, takie jak wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli lub obrzęk Quinckego.⁴⁶ Wystąpienie w przeszłości natychmiastowej reakcji alergicznej stanowi przeciwwskazanie do podawania antybiotyków beta-laktamowych.⁴⁷ W takich przypadkach należy zastosować makrolidy lub fluorochinolony, obserwuje się jednak narastającą oporność pneumokoków na te leki przeciwbakteryjne.⁴⁷

Mniej groźne, ale często zmuszające do przerwania leczenia, są późne reakcje uczuleniowe, zwykle w postaci biegunki lub zmian skórnych pojawiających się po 2-3 dniach stosowania leku przeciwbakteryjnego. W przebiegu leczenia może również dojść do dysbakterioz, grzybicy błony śluzowej i zapalenia jelita grubego wywołanego przez *Clostridium difficile*.⁴⁸ Stosowanie leków przeciwbakteryjnych u chorych z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby może być trudne i wymaga wprowadzenia odpowiednich korekt. Po zastosowaniu leków przeciwbakteryjnych może również dochodzić do zaburzeń hematologicznych, neurologicznych, uszkodzenia nerek, wątroby lub zaburzeń rytmu serca.³⁹ Niektóre leki przeciwbakteryjne skuteczne w leczeniu zakażeń spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae*, np. tetracykliny lub fluorochinolony, są przeciwwskazane do stosowania u dzieci.³⁵

W ostatnich latach pojawiły się tylko dwa nowe antybiotyki, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zakażeń pneumokokami. Są to: daptomycyna (glikopeptyd działający na Gram(+) ziarenkowce, w tym również odporne na penicylinę, metycylinę i wankomycynę) oraz tygecyklina (antybiotyk z grupy glicylocyklin).⁴⁹ W najbliższej przyszłości nie pojawiają się nowe leki przeciwbakteryjne, gdyż obecnie nie są prowadzone zaawansowane prace w tym kierunku.

Szczepienia

Coraz więcej badań potwierdza, że szczepienia przeciw pneumokokom w grupach ryzyka są skuteczną, a zarazem opłacalną metodą zapobiegania zakażeniom oraz zmniejszania liczby hospitalizacji i zgonów spowodowanych tym patogenem.^{31,50,51} Wybór antygenów do produkcji szczepionki zależy od lokalnej epidemiologii. W Stanach Zjednoczonych najczęstszą przyczyną inwazyjnych i opornych na leki zakażeń pneumokokowych są szczepy wykazujące 6 serotypów: 6B, 9V, 14, 19A, 19F i 23F,⁵² dlatego szczepionki przeciw pneumokokom zawierają te właśnie antygeny.

Stosowane są dwa typy szczepionek: skoniugowane i polisacharydowe (nieskoniugowane). U osób dorosłych stosuje się szczepionki nieskoniugowane zawierające antygeny 23 serotypów (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F i 33F), które odpowiadają za ok. 90% zakażeń w tej populacji.⁵³ Można je stosować u dzieci od 2. r.ż., ale do 5. r.ż. tylko jako uzupełnienie szczepionki skoniugowanej.⁵⁴ Już 2 tygodnie po szczepieniu u 80% zdrowych dorosłych znacząco wzrasta miano swoistych przeciwciał,⁵⁵ ale u osób w podeszłym wieku, z chorobami przewlekłymi lub ze zmniejszoną odpornością miano przeciwciał po szczepieniu może być znacznie mniejsze niż u młodych i zdrowych osób.^{56,57} Wzrost miana przeciwciał utrzymuje się przez 5-10 lat, dlatego po upływie tego czasu zaleca się po-

wtórzenie szczepienia.⁵⁸ Trudno jednoznacznie rozstrzygnąć, na ile zmniejszenie miana przeciwciał koreluje ze spadkiem ochrony przed zachorowaniem.

Rewakcyjnacja powoduje ponowny wzrost miana przeciwciał,⁵⁹ ale nie wiadomo, jak długo chroni przed zakażeniem. Nieskoniugowana 23-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa zmniejsza zapadalność na zapalenie płuc spowodowane serotypami zawartymi w szczepionce o 65-84% u chorych na choroby przewlekłe i u 75% osób w podeszłym wieku w stosunku do osób nieszczepionych.^{31,60} Szczepionki te zmniejszają ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową w grupach ryzyka, ale nie wpływają na bakterie kolonizujące nosogardło.⁶¹

Szczepionki nieskoniugowane nie są skuteczne u małych dzieci. U dzieci do 5. r.ż. zaleca się stosowanie skoniugowanej szczepionki, która początkowo skierowana była jedynie przeciwko 7 serotypom: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.²¹ W Stanach Zjednoczonych szczepy te były odpowiedzialne za 80% zakażeń u dzieci <6. r.ż., ale w Afryce jedynie za 39% zakażeń.²¹ Szczepionka skoniugowana 7-walentna zmniejsza u dzieci i dorosłych zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową spowodowaną szczepami o serotypach zawartych w szczepionce. Równocześnie obserwuje się wzrost zakażeń spowodowanych szczepami, których szczepionka nie zawiera (szczególnie 19A i 6A).^{62,63,64} Stało się to podstawą do opracowania nowej 11- i 13-walentnej szczepionki skoniugowanej.^{65,66} Prowadzone są prace nad zastosowaniem skoniugowanej 13-walentnej szczepionki u osób dorosłych.

Po wprowadzeniu masowych szczepień u dzieci stwierdzono znaczące zmniejszenie liczby hospitalizacji i zgonów z powodu pneumokokowego zapalenia płuc u dorosłych.⁶⁴ Dowodzi to, że ważnym źródłem zakażenia dla osób w podeszłym wieku są dzieci w ich otoczeniu.

Kontrolowane badania z randomizacją oceniają skuteczność szczepień przeciw pneumokokowych w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dorosłych na 56-81%.^{67,68} Skuteczność szczepień przeciw pneumokokom w tej populacji była w przeszłości kwestionowana. Niektóre badania i metaanalizy nie potwierdzały ich skuteczności, szczególnie w grupach ryzyka, takich jak osoby z przewlekłą niewydolnością nerek, z niedoborem immunoglobulin, białaczką, chłoniakiem Hodgkina, chłoniakami niezłośliwymi lub szpiczakiem. Wykazano jednak, że w dużej mierze wynikało to z błędów metodologicznych.⁶⁹ Metaanaliza 9 kontrolowanych badań z randomizacją wykazała, że szczepionka pneumokokowa zmniejsza częstość występowania pneumokokowego zapalenia płuc z bakterią u osób dorosłych.⁷⁰

Wykazano korzystny współczynnik koszt-efektywność szczepienia przeciw pneumokokowego u osób >65. r.ż.⁷¹ Ostatnio ukazała się praca, która potwierdziła wysoką skuteczność szczepionki w populacji pensjonariuszy domów opieki w Japonii.⁷² Kontrolowane badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą wykazało, że w grupie osób zaszczepionych pneumokokowe zapalenie płuc wystąpiło ponad trzykrotnie rzadziej, a w jego przebiegu nie doszło do żadnego zgonu, podczas gdy w grupie nieszczepionych zmarło 35% chorych na pneumokokowe

zapalenie płuc. Nie wykazano, aby szczepionka polisacharydowa (nieskoniugowana) zapobiegała zakażeniom ucha środkowego u dzieci.⁷³

Technika i bezpieczeństwo stosowania szczepionki przeciw pneumokokowej

Szczepionkę skoniugowaną podaje się niemowlętom od 2. miesiąca życia domięśniowo w 4 dawkach (w 2., 4., 6. i 12. m.ż.).¹⁴ Stuprocentowa skuteczność przy czterech wstrzyknięciach zmniejsza się o kilka procent, jeśli zostaną podane tylko 3 dawki.¹⁴ Szczepionka skoniugowana jest na ogół dobrze tolerowana. Może jednak powodować miejscowe oraz ogólne działania niepożądane, które ustępują samoistnie.

Osobom dorosłym szczepionkę polisacharydową podaje się jednorazowo, domięśniowo lub podskórnie. Po 5-10 latach szczepienie można powtórzyć. U połowy szczepionych występuje łagodny odczyn miejscowy (ból, zaczerwienienie i obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia).⁵⁶ Odczyn ten ustępuje samoistnie w ciągu 48h. Poważne reakcje, takie jak wstrząs anafilaktyczny, obserwowano bardzo rzadko i nie opisano dotychczas przypadku zgonu po tym szczepieniu. Metaanaliza badań obejmujących 7,5 tys. szczepionych osób wykazała, że u 1/3 badanych po szczepieniu wystąpiła przemijająca gorączka. Nie stwierdzono reakcji anafilaktycznej ani powikłań neurologicznych w rodzaju zespołu Guillaina-Barrégo.⁷⁰

Przy ponownym szczepieniu reakcja miejscowa jest zwykle silniejsza (zwłaszcza jeśli odstęp pomiędzy szczepieniami nie przekracza 2 lat).⁷⁴ Nie należy doszczepiać osób, u których po pierwszej dawce wystąpiła poważna reakcja anafilaktyczna lub reakcja typu Arthusa. Nie powinno się również podawać kolejnego szczepienia przed upływem dwóch lat od pierwszego. U osób dorosłych szczepionkę pneumokokową można podać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie, wstrzykując ją w drugie ramię. Nie powoduje to ani nasilenia działań niepożądanych, ani zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej mierzonej wzrostem miana obu przeciwciał.⁷⁵ U dzieci można ją podawać równocześnie ze szczepionką przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi. Nie zaleca się szczepienia przeciw pneumokokom kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo szczepionki w okresie pierwszego trymestru ciąży nie było oceniane, ale nie obserwowano niekorzystnych działań u dzieci, których matki nieświadomie zaszczepiono w tym okresie.⁷⁶

Zalecenia

Zakażenie pneumokokowe jest najważniejszą przyczyną hospitalizacji i zgonów, którym można zapobiec dzięki szczepieniom. Z tego względu World Health Organization, European Centre

for Disease Prevention and Control, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), American Academy of Pediatrics, American College of Physicians, American Academy of Family Physicians oraz liczne polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe w zakresie chorób płuc, kardiologii i diabetologii zalecają szczepienie przeciw pneumokokom osób z grup ryzyka. W Polsce Główny Inspektor Sanitarny zaleca szczepienia przeciw pneumokokowe u osób >65. r.ż., u dzieci >2. m.ż i u osób dorosłych z grup ryzyka, do których zaliczono chorych na przewlekłe choroby serca i płuc, cukrzycę, chorobę alkoholową, osoby z nabytymi zaburzeniami odporności oraz osoby po splenektomii. U dzieci z grup ryzyka szczepienia szczepionką skoniugowaną są w Polsce od niedawna nie tylko zalecane, ale obowiązkowe. Pomimo wskazań oraz silnych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo tej metody zaledwie kilka procent chorych z grup ryzyka jest w Polsce szczepionych przeciw pneumokokom.

Podsumowując, można następująco odpowiedzieć na zadane na wstępie pytania.

Warto stosować profilaktykę zakażeń pneumokokowych, gdyż:

- należą one do najczęstszych zakażeń układu oddechowego
- są częstą przyczyną hospitalizacji i zgonów
- są szczególnie groźne w grupach ryzyka
- niepokojąco narasta antybiotykooporność pneumokoków
- brak jest nowych leków przeciwbakteryjnych, skutecznych w leczeniu tych zakażeń
- nawet skuteczna antybiotyko terapia może spowodować działania niepożądane
- szczepionka przeciw pneumokokom jest skuteczna, dobrze tolerowana i stosunkowo niedroga.

Przeciwko pneumokokom należy szczepić:

- dzieci (>2. m.ż.)
- osoby w podeszłym wieku (>65. r.ż.)
- chorych na przewlekłe choroby układu oddechowego (np. POChP, rozedmę płuc)
- chorych na przewlekłe choroby serca (np. niewydolność serca, kardiomiopatię)
- chorych na przewlekłe choroby wątroby (np. marskość, poalkoholowe uszkodzenie)
- chorych na cukrzycę
- osoby ze zmniejszoną odpornością (np. zakażone HIV, po radio- lub chemioterapii)
- pacjentów z asplenią
- chorych na nowotwory układu krwiotwórczego.

Piśmiennictwo:

1. Bartlett J, Breiman RF, Mandell LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. Clin Infect Dis 1998;26:811-838.
2. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. JAMA 2001;285(13):1729-1735.
3. Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, et al. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina: a decade later. Arch Intern Med 1990;150:1401-05.
4. Cortese MM, Wolff M, Almeida-Hill J, et al. High incidence rates of invasive pneumococcal disease in the White Mountain Apache population. Arch Intern Med 1992;152: 2277-82.
5. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J 2002;20:20S-27S.
6. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, et al. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. Lancet 1987; i:671-674.
7. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community acquired pneumonia in the populations of four municipalities in eastern Finland. Am J Epidemiol 1993;137: 77-988.
8. Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, et al. Is Streptococcus pneumoniae the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med 1999;106: 385-90.

9. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56(4):296-301.
10. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001;32:1141-54.
11. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):202-9.
12. Falguera M, Sacristán O, Nogués A, et al. Nonsevere community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Intern Med* 2001;161(15):1866-72.
13. Georges H, Leroy O, Vandenbussche C, et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25(2):198-206.
14. Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (ICHp) u dzieci dotyczące stosowania siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej. *Pediatr Pol* 2007;82:486-491.
15. Istre GR, Tarpay M, Anderson M, et al. Pneumococcus Study Group. Invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* in an area with a high rate of relative penicillin resistance. *J Infect Dis* 1987;156:732-35.
16. Fedson DS. Pneumococcal vaccination for older adults – the first 20 years. *Drugs Aging* 1999;15(suppl.1):21-30.
17. Myers C, Gervais A. *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia in children. *Inf J Antimicrob Agents* 2007;30(suppl.1):24-28.
18. Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med* 1999;107(1A):345-43S.
19. Torres JM, Cardenas O, Vasquez A, Schlossberg D. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in a community hospital. *Chest* 1998;113(2):387-390.
20. Afessa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis* 1995;21:345-351.
21. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:189-209.
22. Levine OS, O'Brien KL, Knoll M, et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet* 2006;367:1880-1882.
23. Pericone CD, Overweg K, Hermans PW, et al. Inhibitory and bactericidal effects of hydrogen peroxide production by *Streptococcus pneumoniae* on other inhabitants of the upper respiratory tract. *Infect Immun* 2000;68:3990-3997.
24. Cockran R, Anderson R, Feldman C. The role of pneumolysin in the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae* infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:235-239.
25. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One* 2009;4(12):e8540.
26. Mikotuć B, Bernatowska B. Profilaktyka zakażeń w aspleni i dysfunkcji śledziony. *Pediatr Dypl* 2007;11(1):99-107.
27. Ammann AJ, Addiego K, Wara DW, et al. Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med* 1977;297:897-900.
28. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46(RR-8):1-24.
29. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, et al. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179-85.
30. Chan CY, Molrine DC, George S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis* 1996;173:256-258.
31. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-1831.
32. Nuorti JP, Butler JC, Gelling L, et al. Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California. *Ann Intern Med* 2000;132:182-190.
33. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(RR-12):1-46.
34. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *Infect Dis* 2005;192:377-386.
35. CDC. Outbreaks of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents in chronic-care facilities - Massachusetts, October 1995, Oklahoma, February 1996, and Maryland, May-June 1996. *MMWR* 1997;46:60-2.
36. Redd SC, Rutherford GW, Sande MA, et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J Infect Dis* 1990;162:1012-17.
37. Ghaffar F, Friedland I, McCracken G. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:638-46.
38. Whitney C, Farley M, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.
39. Frank U, Tacconelli E. The Daschner guide to in-hospital antibiotic therapy. 2009-2010. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009; pp 38-40.
40. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów. www.korld.edu.pl
41. Cambell G, Silberman R. Drug resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1998;26:1188-1195.
42. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, et al. Macrolid resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 2001;286:1857-1862.
43. Canet J, Garau J. Importance of dose and duration of beta-lactam therapy in nasopharyngeal colonization with resistant pneumococci. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl. 2):39-42.
44. Yagupsky P, Porat N, Fraser D, et al. Acquisition, carriage and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care centres in southern Israel. *J Infect Dis* 1998;177:1003-1012.
45. Shnyder B, Pichler WJ. Mechanism of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009;84:268-72.
46. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-316.
47. Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A i wsp. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2010.
48. Missaghi B, Valenti AJ, Owens RC. *Clostridium difficile* infection: a critical infections disease reports. 2008;10:165-173.
49. Benavid D, Rahav G, Rubinstein E. Future antibiotics and current practices for treating respiratory tract infections. In: *Antibiotics and the lung*. Ed. Cazzola M, Blasi F, Ewig S. *Eur Respir Mono* 2004;9:255-67.
50. Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. *Vaccine* 1999;17:S85-S90.
51. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-1746. doi: 10.1056/NEJMoa022823.
52. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, et al. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J Infect Dis* 1996;174:986-93.
53. WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:373-384.
54. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue. *Lancet Infect Dis* 2007;7: 597-606.
55. Musher DM, Luchi M, Watson DA, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitis: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990;161:728-35.
56. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, eds. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994:517-63.
57. Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, et al. Increased plasma HIV-1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1191-9.
58. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:270-5.
59. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, et al. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991;9:403-7.
60. Hutchinson BG, Oxman AD, Shannon HS, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999;45:2381-93.
61. Cheung YB, Zaman SM, Nsekpong ED, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian children who participated in a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine trial and in their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:990-5.
62. Darks MJ, Plosker GL. Pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax; PNCRM7): a review of its use in the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infection. *Paediatr Drugs* 2002;4: 609-630.
63. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294:2043-51.
64. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007;196:1346-54.
65. Lucero MG, Nohynek H, Williams G, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:455-62.
66. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, et al. Rationale and design of CAPITA a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *J Med* 2008;66:378-83.
67. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
68. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;155:2336-40.
69. De Vito C, Manzoli L, Marzullo C, et al. A systematic review evaluating the potential for bias and the methodological quality of meta-analyses in vaccinology. *Vaccine* 2007;25(52):8794-806.

70. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.
71. Ogilvie I, El Khoury A, Cui Y, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systemic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 2009; 29:4891-4904.
72. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MZ, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine preventing pneumonia and improving survival nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004. doi: 10.1136/bmj.c1004.

Pytania:

1. Wskaż najczęstszą przyczynę pozaszpitalnych zapaleń płuc u dorosłych:

1. *Streptococcus pyogenes*
2. *Streptococcus pneumoniae*
3. *Legionella pneumophila*
4. *Chlamydomphila pneumoniae*
5. *Mycoplasma pneumoniae*

2. Jaka jest śmiertelność w przebiegu pneumokokowego zapalenia płuc z bakteriami u osób w podeszłym wieku?

1. 2-8%
2. 11-18%
3. 30-40%
4. 55-64%
5. 80-90%

3. Wskaż zaburzenie konieczne do rozpoznania inwazyjnej choroby pneumokokowej:

1. Gorączka do ok. 40 °C
2. Niewydolność krążenia
3. Niewydolność oddychania
4. Pneumokokowa bakteremia
5. Rozległe zmiany płucne w obrazie radiologicznym

4. Wskaż prawdziwe stwierdzenie dotyczące antybiotykooporności pneumokoków:

1. Profile antybiotykooporności *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes* są zbliżone
2. Oporność *Streptococcus pneumoniae* na leki jest podobna w różnych krajach
3. Oporność *Streptococcus pneumoniae* na amoksycylinę w Polsce wynosi ok. 30%
4. Oporność *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy stwierdza się u 1/3 badanych szczepów w Polsce
5. Przy stwierdzonej oporności na penicylinę (MIC > 4 µg/ml) należy zastosować zwiększoną dawkę amoksycyliny

5. Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokową należy stosować:

- A. U dzieci do 5. r.ż.
 B. U osób >65. r.ż.
 C. U chorych na POChP
 D. U dorosłych chorych na chłoniaka

Wskaż zestaw prawidłowych odpowiedzi:

1. A, 2. AB, 3. ABC, 4. BCD, 5. ABCD

6. U kogo można zastosować 23-walentną polisacharydową (nieskoniugowaną) szczepionkę przeciw pneumokokową?

- A. U dzieci do 2. r.ż.

- B. U dzieci >2. r.ż. jako uzupełnienie szczepionki skoniugowanej
 C. U osób >65. r.ż.
 D. U chorych na przewlekłe choroby serca i płuc
 E. U osób ze zmniejszoną odpornością

Wskaż zestaw prawidłowych odpowiedzi:

1. ABCDE, 2. ACDE, 3. BCDE, 4. CDE, 5. CE

7. Jaki schemat szczepień 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokową jest obecnie zalecany?

1. Jednorazowe podanie szczepionki
2. Coroczne szczepienie przed sezonem epidemicznym
3. Szczepienia co 2 lata
4. Jednorazowe szczepienie z możliwością podania drugiej dawki szczepionki po 5-10 latach
5. Dwudawkowy schemat szczepienia z podaniem drugiej dawki w odstępie nie większym niż 3 lata

8. Jaka jest skuteczność szczepionki przeciw pneumokokowej u osób w podeszłym wieku w ochronie przed wystąpieniem zapalenia płuc spowodowanego serotypami zawartymi w szczepionce mierzona zmniejszeniem odsetka zachorowań w stosunku do osób nieszczepionych?

1. 25%
2. 35%
3. 50%
4. 75%
5. 95%

9. Wskaż nieprawdziwe stwierdzenie dotyczące bezpieczeństwa szczepień przeciw pneumokokom:

1. Po szczepieniu przeciw pneumokokom zwykle występuje tylko odczyn miejscowy w postaci zaczerwienienia, obrzmienia i bólu w miejscu wstrzyknięcia
2. Odczyn poszczepienny rzadko wymaga leczenia i ustępuje samodzielnie w ciągu 48h
3. Miejscowa reakcja poszczepienna jest na ogół silniejsza przy ponownym szczepieniu
4. Szczepionka przeciw pneumokokowa uważana jest za bezpieczną
5. Opisano przypadki zgonów po szczepieniu przeciw pneumokokowym

10. W jakich grupach ryzyka wskazane jest szczepienie przeciw pneumokokom?

- A. Kobiety w ciąży
 B. Osoby po splenektomii
 C. Alkoholicy
 D. Chorzy na cukrzycę
 E. Osoby zakażone HIV

Wskaż zestaw prawidłowych odpowiedzi:

1. ABCDE, 2. BCDE, 3. BD, 4. DE, 5. E