

# Zakażenia pneumokokowe

Sherman J. Alter, MD\*

Dr Alter deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

**Cele:** Po przeczytaniu artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Określić czynniki ryzyka zakażeń pneumokokowych u dzieci.
2. Omówić najczęstsze objawy kliniczne zakażeń *Streptococcus pneumoniae*.
3. Opisać rodzaje antybiotykooporności *S. pneumoniae*.
4. Podać skuteczne schematy antybiotykoterapii stosowane w leczeniu określonych zakażeń pneumokokowych.
5. Wymienić zasadnicze różnice między szczepionką skoniugowaną i polisacharydową oraz wskazania do stosowania tych szczepionek.
6. Przedstawić wpływ stosowania szczepionki skoniugowanej na zakażenia *S. pneumoniae* w Stanach Zjednoczonych.

## Wprowadzenie

*Streptococcus pneumoniae* jest częstą przyczyną chorób ludzi, od zakażeń górnych dróg oddechowych do inwazyjnych, takich jak: bakteremia, zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Szacuje się, że w 2005 roku na całym świecie pneumokoki były odpowiedzialne za około milion zgonów dzieci do 5 roku życia. Większość z nich nastąpiła w krajach rozwijających się. W następstwie powszechnego stosowania skoniugowanej szczepionki przeciw *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) u niemowląt, *S. pneumoniae* stał się najczęstszą przyczyną bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci w pierwszych 2 latach życia. W 2000 roku w Stanach Zjednoczonych została zarejestrowana do powszechnego użycia u niemowląt i dzieci 7-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (pneumococcal conjugated vaccine, PCV7). Obejmuje ona serotypy odpowiedzialne za ponad 80% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHP), a jednocześnie serotypy najprawdopodobniej odporne na antybiotyki.

Pomimo zredukowania częstości zakażeń inwazyjnych w populacji docelowej i innych zakażenia *S. pneumoniae* nadal stanowią wyzwanie dla klinicystów. Antybiotykooporność wśród izolowanych szczepów pneumokoków sprawia trudności w leczeniu tych zakażeń. Co więcej, wzrasta częstość zakażeń górnych dróg oddechowych i inwazyjnych wywołanych przez serotypy nieobjęte obecnie stosowaną szczepionką skoniugowaną.

## Epidemiologia

Na epidemiologię zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* znaczący wpływ miało wprowadzenie PCV7 do programu szczepień powszechnych u dzieci. Mimo tego pneumokoki nadal powodują zakażenia w różnych grupach wiekowych. Ważne jest porównanie choroby pneumokokowej w okresie przed wprowadzeniem PCV7 i obecnie, w erze szczepień.

Nosicielstwo nosogardłowe *S. pneumoniae* jest częstym zjawiskiem u zdrowych dzieci. Stan nosicielstwa poprzedza chorobę inwazyjną i jest przyczyną transmisji zakażeń. Prawie u wszystkich dzieci dochodzi czasowo do kolonizacji, przy czym nosicielstwo jest najczęstsze wśród niemowląt, u których zakażenie następuje w pierwszych miesiącach życia. Częstość nosicielstwa różni się w zależności od serotypu i może wynosić 11-75%. Czynniki

warunkujące częstsze nosicielstwo obejmują wiek do 2 lat, brak karmienia piersią, uczęszczanie do żłobka/przedszkola, mieszkanie w przepełnionych pomieszczeniach, porę zimowa, palenie tytoniu przez rodziców. U dorosłych mieszkających z dziećmi w wieku przedszkolnym częstość nosicielstwa jest większa niż u pozostałych. Zarówno zakażenia górnych dróg oddechowych, jak i choroba inwazyjna są najczęściej poprzedzone kolonizacją nosogardła przez nowy szczep.

Największa zapadalność na ICHP występuje w pierwszych 2 latach życia, ze szczytem zachorowań między 6 a 11 miesiącem życia. Może dojść

\*Associate Professor of Pediatrics, Boonshoft School of Medicine, Wright State University of Infectious Disease, Children's Medical Center of Dayton, Dayton, Ohio.

### Skróty:

- OUZŚ – ostre zapalenie ucha środkowego
- CDC – Center for Disease Control and Prevention
- Hib – *Haemophilus influenzae* typu B
- ICHP – inwazyjna choroba pneumokokowa
- MIC – najmniejsze stężenie hamujące
- PCV7 – 7-walentna skojarzona szczepionka pneumokokowa
- PPV23 – 23-walentna polisacharydowa szczepionka pneumokokowa

do zakażenia u noworodka, ale zasadniczo biernie przeniesione przeciwciała odmatczyne mają działanie ochronne przez kilka pierwszych miesięcy życia. Istnieją grupy zwiększonego ryzyka IChP (tab. 1). W pewnych grupach ryzyko jest nieproporcjonalnie duże. Chociaż ogólnie zapadalność na IChP wśród dzieci do 2 lat wynosi 167 na 100 000 rocznie, w tej samej grupie wiekowej dzieci pochodzenia afroamerykańskiego wynosi 400, dzieci pochodzących z Alaski 624, dzieci rdzennych Amerykanów (Indian) – 2396. U dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinową, zwłaszcza w pierwszych 2 latach życia, ryzyko IChP jest od 30 do 100 razy większe niż u zdrowych dzieci w tej samej grupie wiekowej. Ryzyko IChP jest również zwiększone u młodszych dzieci zakażonych HIV, z asplenią, wrodzonymi niedoborami odporności, leczonych immunosupresyjnie, po przeszczepieniu szpiku. Dzieci z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego w następstwie zabiegu neurochirurgicznego lub w związku z wrodzoną malformacją czy urazem czaszki narażone są na większe ryzyko pneumokokowego zakażenia ośrodkowego układu nerwowego. U dzieci z implantem ślimakowym ryzyko pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest 40 razy większe niż w ogólnej populacji.

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) występuje najczęściej u dzieci w wieku 6-18 miesięcy, częściej u chłopców, częściej w zimie i na wiosnę. U dzieci chorych na OZUŚ z płynu aspirowanego z ucha środkowego zwykle hodowane są: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Najczęstszą przyczyną OZUŚ są pneumokoki, które odpowiadają za niemal 50% przypadków, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* odpowiedzialne są za odpowiednio 15-30 i 5-15% przypadków. Przed wprowadzeniem PCV7 większość przypadków OZUŚ było wywołanych przez serotypy zawarte w szczepionce. Te same bakterie powodują u dzieci ostre zapalenie zatok obocznych nosa.

Szczepienia spowodowały spadek częstości nosicielstwa serotypów zawartych w szczepionce (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F). Na skutek redukcji nosicielstwa spadło ryzyko zakażenia tymi serotypami. Zredukowane nosicielstwo wśród dzieci szczepionych zmniejszyło ryzyko transmisji serotypów szczepionkowych na inne dzieci, w tym nieszczepione. Jeśli pewien odsetek dzieci, np. w żłobku czy przedszkolu, zaszczepiono PCV7, częstość nosicielstwa jest mniejsza u wszystkich dzieci. Podobnie osoby z kontaktu domowego, w tym dorośli, są mniej narażone na kolonizację serotypami szczepionkowymi i chorobę wywołaną przez te serotypy. Ten pośredni „efekt populacyjny” stanowi korzyść, którą osoby nieszczepione czerpią ze szczepienia innych.

Szerokie stosowanie PCV7 znacząco ograniczyło zachorowania wywołane przez serotypy szczepionkowe. Spadek liczby przypadków IChP wśród dzieci do 2 roku życia wynosi 60-90%. Przedrejestracyjne badanie kliniczne PCV7, przeprowadzone wśród 38 000 dzieci, wykaza-

## TABELA 1. Czynniki ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci

### Duże ryzyko<sup>1</sup>

- Wiek poniżej 24 miesięcy
- Niedokrwistość sierpowatokrwinowa
- Asplenia (wrodzona lub nabyta) lub dysfunkcja śledziony (w tym inne hemoglobinopatie)
- Zakażenie HIV
- Implant ślimakowy (zwłaszcza z pozycjonerem)

### Prawdopodobnie duże ryzyko<sup>2</sup>

- Wrodzone niedobory odporności (humoralnej lub komórkowej), niedobory składowych dopełniacza (zwłaszcza C1, C2, C3 i C4) i zaburzenia fagocytozy (z wyjątkiem przewlekłej choroby ziarniniakowej)
- Przewlekłe choroby serca (szczególnie sinicze wady serca, niewydolność serca)
- Przewlekłe choroby płuc (w tym astma leczona dużymi dawkami steroidów)
- Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego na skutek wrodzonej malformacji, urazu czaszki lub zabiegu neurochirurgicznego
- Przewlekła niewydolność nerek, w tym zespół nerczycowy
- Stany związane z leczeniem immunosupresyjnym i radioterapią (w tym nowotwory złośliwe, białaczki, chłoniaki, ziarnica złośliwa) i przeszczepy narządów
- Cukrzyca

### Umiarkowane ryzyko<sup>3</sup>

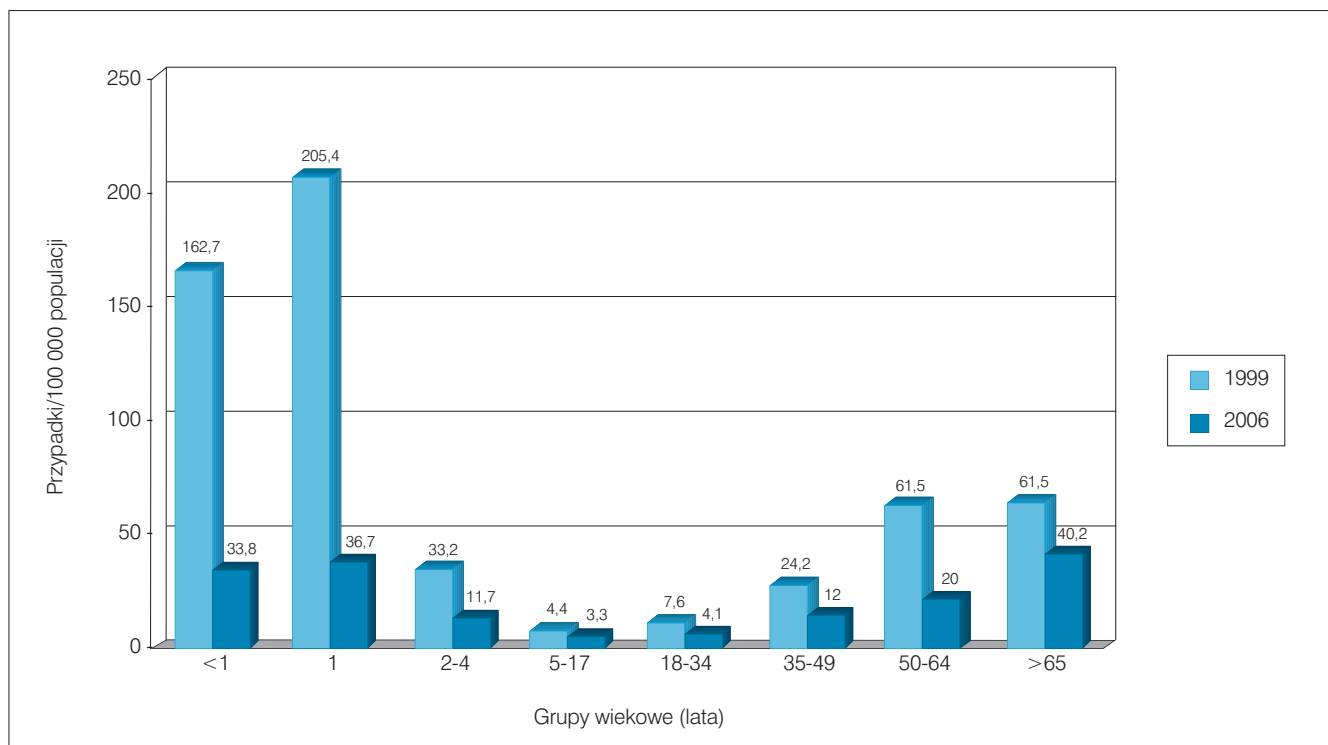
- Wszystkie dzieci w wieku 24-35 miesięcy
- Dzieci w wieku 36-59 miesięcy uczęszczające do żłobka/przedszkola
- Dzieci w wieku 36-59 miesięcy niektórych grup etnicznych (Afroamerykanie, Indianie amerykańscy, rodowici mieszkańcy Alaski)

<sup>1</sup>Wskaźnik zachorowalności  $\geq 150/100\ 000/\text{rok}$ .

<sup>2</sup>Brak danych pozwalających obliczyć wskaźnik zachorowalności.

<sup>3</sup>Wskaźnik zachorowalności  $\geq 20/100\ 000/\text{rok}$ .

ło niemal całkowitą eliminację IChP wywołanej przez serotypy szczepionkowe u dzieci szczepionych. Na podstawie tego badania skuteczność PCV7 w zapobieganiu zakażeń pneumokokowych – bakteriemii, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia płuc z bakteriami – wynosi 97%. Podobnie skuteczność szczepionki w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej wynosiła blisko 80% u dzieci z grupy zwiększonego ryzyka (Indianie amerykańscy). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) prowadzi program nadzoru (Acute Bacterial Core Surveillance Program) oparty na laboratoriach i badaniu populacji w 8 stanach, na podstawie którego określono trendy czasowe w zapadalności na IChP (potwierdzonej izolacją pneumokoków z płynu mózgowo-rdzeniowego, krwi lub płynu opłucnowego). Porównanie zapadalności na IChP wśród dzieci do 5 lat wykazało 77% spadek z 98,7 przypadków na 100 000 w 1998 i 1999 roku do 23,4/100 000 w 2005 roku (ryc. 1). Największy spadek



RYCINA 1. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w poszczególnych grupach wiekowych w Stanach Zjednoczonych w 1999 i 2006 roku. Za: CDC, Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infectious Program (EIP) Network. Dostępne na: [www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abc](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abc).

wskaźnika (82%) i największą redukcję w liczbach bezwzględnych (175,7/100 000) stwierdzono w grupie z największą zapadalnością wyjściową, tj. u dzieci w wieku 12-23 miesięcy.

Korzyści wynikające ze stosowania PCV7 w postaci redukcji pneumokokowych zakażeń dolnych dróg oddechowych potwierdzają dodatkowe dowody. Badania porównujące okresy przed i po wprowadzeniu szczepień wykazały wśród dzieci do 2 roku życia zmniejszenie częstości zapalenia płuc o 26-57%. W badaniach randomizowanych, z zastosowaniem diagnostyki obrazowej interpretowanej przez radiologów, stwierdzono spadek liczby epizodów zapalenia płuc u dzieci szczepionych PCV7 w porównaniu z nieszczepionymi (skuteczność szczepionki blisko 18%).

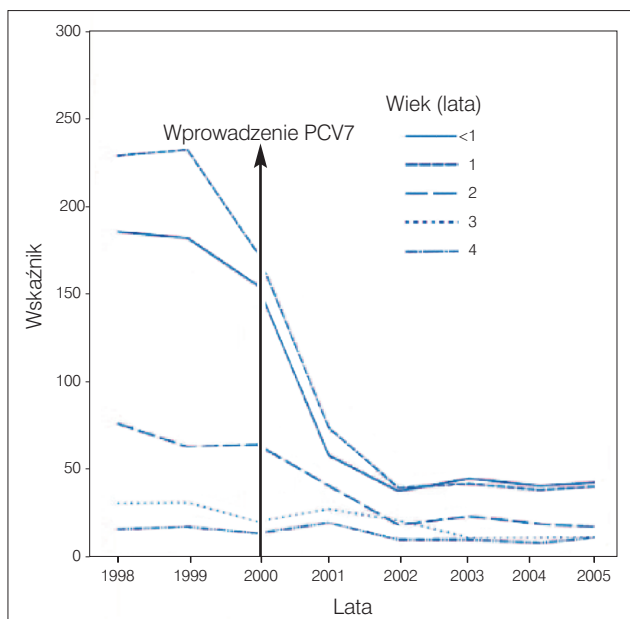
Przed wprowadzeniem skoniugowanej szczepionki przeciw *H. influenzae* typu b (Hib) w 1990 roku u 3-10% dzieci w wieku 2-36 miesięcy z wysoką gorączką i w dobrym stanie ogólnym, bez widocznego ogniska zakażenia, stwierdzano bezobjawową bakteriemie. Z krwi w 50-90% tych przypadków izolowano *S. pneumoniae* (w większości serotypy szczepionkowe), a w 10-20% Hib. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu szczepienia przeciw Hib, ale przed powszechnym stosowaniem PCV7, częstość występowania bakteriemii wynosiła 1,6-3,1%.

Największy spadek w zakresie IChP, obserwowany po zastosowaniu PCV7, dotyczył liczby dzieci z bakterie-

mią bez punktu wyjścia. Analiza zachorowań z wysoką gorączką (>39°C) wśród małych dzieci, przeprowadzona 12-18 miesięcy po rejestracji PCV7, wykazała wzrost *S. pneumoniae* z krwi w 0,91% przypadków. W przypadkach bezobjawowej bakteriemii coraz częściej hodowane są patogeny inne niż pneumokoki, w tym: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, rzadziej *Neisseria meningitidis*. Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy oraz poniżej 36 miesięcy z niepełnym szczepieniem PCV7, nadal są w grupie zwiększonego ryzyka bezobjawowej bakteriemii pneumokokowej.

W następstwie powszechnego szczepienia PCV7 zmieniła się mikrobiologia OZUŚ. Redukcja nosicielstwa serotypów szczepionkowych wśród dzieci szczepionych wytworzyła w górnych drogach oddechowych niszę ekologiczną dla serotypów nieszczepionkowych. Po wprowadzeniu PCV7 spadła częstość epizodów OZUŚ wywołanych przez serotypy szczepionkowe (w zależności od serotypu o 25-84%), ale umiarkowanie wzrasta liczba zakażeń wywołanych przez pozostałe serotypy.

Zanotowano również proporcjonalne zwiększenie liczby przypadków OZUŚ wywołanych przez inne patogeny bakteryjne. W badaniach przeprowadzonych w latach 1992-1998 i 2000-2003 wśród dzieci z OZUŚ w wieku 7-24 miesięcy stwierdzono w izolatach z ucha środkowego wzrost częstości występowania *H. influenzae* z 39 do 52% i spadek częstości występowania *S. pneumoniae*



RYCINA 2. Zmiany w zapadalności (na 100 000) na inwazyjną chorobę pneumokokową dzieci do 5 roku życia przed i po wprowadzeniu 7-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej. Active Bacterial Core Surveillance, CDC, 1998-2005: Kalifornia (1 hrabstwo), Connecticut, Georgia (20 hrabstw), Maryland (6 hrabstw), Minnesota (7 hrabstw), New York (7 hrabstw), Oregon (3 hrabstwa), Tennessee (4 hrabstwa). Źródło: CDC. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction – eight states, 1998-2005. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2008;57:144-148.

z 49 do 34%. Badania randomizowane wykazały ogólnie niewielki spadek (6-8%) zapadalności na OZUŚ po wprowadzeniu PCV7. Spadek ten jest zaniżony, gdyż OZUŚ może mieć etiologię pneumokokową i niepneumokokową. Wydaje się jednak, że dzieci szczepione rzadziej wymagają założenia drenów tympanostomijnych i rzadziej występują u nich nawroty OZUŚ. W pewnych grupach etnicznych, np. u dzieci mieszkających na Alasce, bardziej prawdopodobne wydaje się zastępowanie patogenów niż w innych grupach.

Dochodzi także do zastępowania serotypów wywołujących IChP. U dzieci szczepionych PCV7 rzadziej występują zakażenia serotypami szczepionkowymi, ale wzrasta częstość zakażeń wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe. Po początkowym znaczącym spadku zapadalności na IChP po wprowadzeniu szczepionki wśród małych dzieci w wyniku zakażeń wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe od 2002 roku zapadalność na IChP utrzymuje się na tym samym poziomie (ryc. 2). W latach 1998-1999 serotypy nieobjęte szczepionką PCV7 odpowiadały za 20% przypadków IChP, natomiast w 2005 roku – za ponad 90%. Podobne zastępowanie serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za IChP stwierdzono w wielośrodkowym badaniu, w którym

monitorowano hospitalizację dzieci do 2 lat z powodu IChP. Chociaż nastąpiła 77% redukcja zachorowań na IChP wywołanych serotypami szczepionkowymi w latach 1994 i 2000-2002, towarzyszył jej 66% wzrost zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe, między innymi 11, 15, 19A.

Serotyp 19A, strukturalnie podobny do zawartego w szczepionce 19F (ale nie występuje odporność krzyżowa), może być oporny na wiele antybiotyków i coraz częściej identyfikowany jest zarówno w przypadkach IChP, jak i zakażeń zlokalizowanych. W 2005 roku najczęściej izolowano serotyp 19A, odpowiedzialny za większość IChP. Obserwowane zmiany w zapadalności na IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe wynikają głównie ze wzrostu częstości zakażeń serotypem 19A.

Niektóre serotypy szczepionkowe mogą ponadto nabywać geny kodujące białka otoczki serotypów nieszczepionkowych (capsular switching). Należy podkreślić, że zjawisko zastępowania serotypów i wzrost częstości zakażeń serotypami nieszczepionkowymi są niewielkie w porównaniu ze znaczącym spadkiem częstości zakażeń serotypami szczepionkowymi. Przy opracowywaniu kolejnych skoniugowanych szczepionek pneumokokowych powinny zostać uwzględnione serotypy, których znaczenie obecnie wzrasta.

W kilku pracach przedstawiono spadek częstości IChP wywołanej przez szczepy antybiootykooporne, obserwowany równolegle ze spadkiem częstości IChP wywołanej przez serotypy szczepionkowe. Dane z programu realizowanego przez CDC (Acute Bacterial Core Surveillance Program), w którym analizowano zakażenia pneumokokowe w latach 1996-2004, potwierdzają zmniejszenie liczby przypadków IChP u małych dzieci wywołanych przez szczepy antybiootykooporne. U dzieci do 2 roku życia spadek w zakresie szczepów niewrażliwych na penicylinę wynosił 81%. W tym samym czasie zaobserwowano 49% spadek częstości IChP wywołanej przez szczepy antybiootykooporne u osób powyżej 65 lat, co sugeruje, że wpływ populacyjny dotyczy również zakażeń wywołanych przez odporne drobnoustroje. Wpływ PCV7 na OZUŚ wywołane przez szczepy odporne jest zdecydowanie mniejszy, badania wykazały jedynie niewielkie zmiany lub nawet brak zmian w antybiootykoopornych szczepach pneumokoków w ostatnim czasie.

## Patogeneza i odporność

*Streptococcus pneumoniae* jest Gram-dodatnią, katalazoujemną,  $\alpha$ -hemolityczną bakterią. W barwieniu metodą Grama ma postać pojedynczego ziarniaka, dwójki lub łańcuchów różnej długości. Jest wymagający, najlepiej wzrasta na agarze z krwią w środowisku beztlenowym lub 5% dwutlenku węgla. Kolonie mogą być wstępnie zidentyfikowane na podstawie wrażliwości na Optochin lub lizy przy użyciu soli żółciowych.

Wyróżniono ponad 90 serotypów pneumokoków. Przynależność do danego serotypu zależy od polisacharydu otoczki, która otacza błonę komórkową i stanowi

główny komponent ochronny. Serotypy 6, 14, 18, 19 i 23 odpowiadają za 60-80% zakażeń na świecie. Ograniczona liczba serotypów, w większości zawartych w PCV7, wywołuje zwykle chorobę inwazyjną. Zjadliwość zależy od obecności, składu oraz ilości antyfagocytarnych polisacharydów otoczkowych. Pozostałe węglowodany ściany komórkowej i białka powierzchniowe sprzyjają przyleganiu oraz inwazji komórek. Cytotoksyczna pneumolizyna tworzy pory w błonach komórkowych, niszcząc większość zaatakowanych komórek.

Rozwój choroby pneumokokowej zależy od zjadliwości serotypu i braku swoistych przeciwciał przeciw danemu drobnoustrojowi. Zakażenie wirusowe górnych dróg oddechowych, w którym dochodzi do uszkodzenia nabłonka oddechowego, może być ważnym czynnikiem sprzyjającym. *Streptococcus pneumoniae*, składnik prawidłowej flory nosogardła u zdrowych dzieci, może szerzyć się na sąsiednie organy i wywoływać zlokalizowane zakażenia ucha środkowego, zatok obocznych nosa czy płuc. Pneumokoki, po inwazji do krwi, mogą również powodować zakażenia odległych miejsc np. opon mózgowo-rdzeniowych. Nabycie określonego serotypu w ostatnim czasie (do miesiąca, raczej nie dawniej) związane jest z ryzykiem rozwoju zarówno OZUŚ, jak i choroby inwazyjnej.

Pierwszą linię obrony przed zakażeniem stanowi bariera błony śluzowej. Bakterie zostają unieruchomione w śluzie i zniszczone przez lizozym oraz inne enzymy powierzchniowe. Bakterie docierające do płuc zwykle usuwane są przez migrujące granulocyty obojętnochłonne i makrofagi pęcherzyków płucnych. Swoiste serotypowo przeciwciała skierowane przeciw pneumokokom ułatwiają opsonizację i fagocytozę. Swoiste przeciwciała przeciw polisacharydom otoczkowym, mające działanie ochronne, powstają po zakażeniu lub po szczepieniu. Odpowiedź immunologiczna na takie antygeny, jak otoczka pneumokoków, jest niezależna od limfocytów T, co sprawia, że jest krótkotrwała i nie występuje odpowiedź wtórna (anamnestyczna) przy powtórnej ekspozycji na ten sam antygen polisacharydowy. Dzieci w wieku do 2 lat słabo odpowiadają na antygeny polisacharydowe zarówno w trakcie naturalnego zakażenia, jak i po szczepieniu 23-walentną pneumokokową szczepionką polisacharydową (pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23). W tej grupie wiekowej szczepionka polisacharydowa ani nie chroni przed zakażeniem, ani nie redukuje nosicielstwa nosogardłowego.

## Objawy kliniczne

*Streptococcus pneumoniae* jest przede wszystkim patogenem układu oddechowego, ale może wywołać zakażenie każdego narządu. Do częstych zakażeń pneumokokowych należą: OZUŚ, zapalenie zatok obocznych nosa, zapalenie płuc i bakteriemia. Ten drobnoustrój jest jedną z wiodących przyczyn bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i, po wprowadzeniu skoniugowanej szczepionki przeciw Hib, najczęstszym patogenem u niemowląt.



Ostre zapalenie ucha środkowego występuje głównie u niemowląt i małych dzieci, ze szczytem zachorowań w wieku 6-18 miesięcy i odpowiada za prawie 20% wizyt ambulatoryjnych małych dzieci. Dwie trzecie dzieci przechodzi epizod OZUŚ w pierwszym roku życia, zaś niemal każde dziecko w pierwszych 3 latach życia. Pneumokokowe OZUŚ, chociaż klinicznie trudne do zróżnicowania z OZUŚ o innej etiologii, wydaje się cięższą chorobą z mniejszym prawdopodobieństwem ustąpienia samoistnego bez leczenia antybiotykiem. Zwykle OZUŚ jest rozpoznawane u dziecka z objawami zapalenia ucha środkowego i wysiękiem stwierdzonym badaniem otoskopowym. Pneumokoki są także najistotniejszą przyczyną ostrego zapalenia zatok obocznych nosa, obok innych patogenów bakteryjnych wywołujących OZUŚ.

Najczęstszym objawem inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci jest bakteriemia. Dzieci z bezobjawową bakteriamią mogą być w dobrym stanie ogólnym i nie można u nich ustalić punktu wyjścia zakażenia na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych.

*Streptococcus pneumoniae* jest najczęstszą przyczyną bakteryjną pozaszpitalnego zapalenia płuc zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Większość przypadków zapalenia płuc występujących u dzieci, poza okresem noworodkowym, wywołana jest przez inne czynniki: wirusy oddechowe, *Mycoplasma pneumoniae* oraz inne patogeny niebakteryjne. Objawy kliniczne w zapaleniu płuc wywołanym przez każdy z tych patogenów mogą być podobne, co stwarza trudności w ustaleniu czynnika etiologicznego. Dzieci z pneumokokowym zapaleniem płuc robią wrażenie chorych, mają wysoką gorączkę, kaszel i tachypnoe. Choroba może być poprzedzona objawami zakażenia wirusowego dróg oddechowych. Osłuchiwaniami stwierdza się osłabiony szmer oddechowy pęcherzykowy oraz trzeszczenia. U części dzieci występują objawy niewydolności oddechowej, u innych są one mniej nasilone. U starszych chorych w badaniu radiologicznym widoczne są charakterystyczne zagęszczenia płątowe. U niemowląt i małych dzieci może występować odoskrzelowe zapalenie płuc z rozsianymi zagęszczeniami śródmiąższowymi. U części chorych stwierdza się płyn w jamie opłucnej. Dla pewnego rozpoznania mikrobiologicznego wymagana jest izolacja drobnoustroju z krwi lub płynu opłucnowego. U dzieci posiew odkrztuszonej wydzieliny jest zwykle trudny. W przypadkach, kiedy od rozpoznania mikrobiologicznego zależy postępowanie, pomocna jest bronchoskopia z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym w celu uzyskania wydzieliny z dolnych dróg oddechowych na posiew.

W Stanach Zjednoczonych *S. pneumoniae* i *N. meningitidis* są dwiema najczęstszymi przyczynami bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych występuje najczęściej u niemowląt, z największą zapadalnością u dzieci w wieku 3-5 miesięcy. U wielu dzieci objawy są nieswoiste (gorączka, wymioty, ból głowy, drażliwość, nadmierna

senność) przez kilka dni, zanim zostanie ustalone rozpoznanie. U niektórych postęp choroby do zaburzeń świadomości trwa krócej niż 24 h. Do rozpoznania konieczne jest nakłucie lędźwiowe i izolacja drobnoustroju z płynu mózgowo-rdzeniowego. U większości chorych dodatni jest również posiew krwi. Pomimo leczenia właściwymi antybiotykami i intensywnego leczenia podtrzymującego często obserwowane są następstwa neurologiczne i dotyczą one 25-50% chorych, którzy przeżyli chorobę. Najczęstsza jest głuchota odbiorcza, ale mogą także wystąpić ciężkie zaburzenia motoryczne i poznawcze. Szybkie włączenie odpowiedniej antybiotykoterapii zmniejsza śmiertelność niemowląt i dzieci do poniżej 10%.

Rzadziej choroba pneumokokowa przejawia się jako ropne zapalenie stawów, zapalenie kości i szpiku, zapalenie wsierdza, zakażenia tkanek miękkich. Pneumokokowe zapalenie tkanki okołocodołowej, występujące głównie u dzieci w wieku do 36 miesięcy, ma ostry przebieg z gorączką i narastającym obrzękiem tkanki okołocodołowej, zwykle z zaczerwienieniem, czasem z fioletowym zabarwieniem skóry. Rzadkim powikłaniem zakażenia pneumokokowego jest rozwój zespołu hemolityczno-mocznikowego.

Dzieci z zespołem nerczycowym stanowią grupę zwiększonego ryzyka rozwoju IChP z powodu utraty immunoglobulin z następowymi zaburzeniami opsonizacji oraz dysfunkcją limfocytów. Może wystąpić zapalenie otrzewnej, posocznica, zapalenie płuc oraz zakażenie tkanek miękkich (w tym zapalenie tkanki łącznej otrzewnej i narządów płciowych). U osób z niedoborem odporności, zwłaszcza chorych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, wrodzoną asplenią lub po splenektomii, bakteremia pneumokokowa może mieć gwałtowny przebieg z rozwojem zmian krwotocznych, wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, wstrząsu i śmiercią w ciągu 24-48 h.

## Rozpoznanie

Rozpoznanie zakażenia pneumokokowego potwierdza się izolacją drobnoustroju z krwi lub innego, w prawidłowych warunkach sterylnego, płynu ustrojowego: mózgowo-rdzeniowego, opłucnowego, maziówkowego, z ucha środkowego. Jeśli to możliwe, materiał na posiew powinien być pobrany przed włączeniem antybiotykoterapii. Pneumokoki mogą być widoczne w preparacie barwionym metodą Grama, ale inne paciorkowce mogą wyglądać podobnie. Szybkie testy, np. lateksowy test aglutynacji lub test immunoenzymatyczny, mają ograniczoną wartość diagnostyczną, ponieważ nie są ani zbyt czułe, ani swoiste. U dzieci z podejrzeniem bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych przydatność szybkich testów wykrywających antygen i preparatu barwionego metodą Grama jest podobna. Nadzieje budzą nowsze metody diagnostyczne, takie jak testy immunochromatyczne do badania płynu mózgowo-rdzeniowego i reakcja łańcuchowa polimerazy do badania płynu opłucnowego.

TABELA 2. **Doustna antybiotykoterapia nieinwazyjnych zakażeń pneumokokowych**

Antybiotyk	Dawka dobową	Przerwy
Amoksycylina	80-90 mg/kg	8 do 12 h
Amoksycylina + kwas klawulanowy (14:1)	80-90 mg/kg	12 h
Aksetyl cefuroksymu	30 mg/kg	12 h
Cefdynir	14 mg/kg	12-24 h
Cefpodoksym	10 mg/kg	12-24 h
Klindamycyna	20-40 mg/kg	8 h

### Leczenie

Terapia zakażeń pneumokokowych może być trudna ze względu na antybiotykoooporność *S. pneumoniae*. Na całym świecie identyfikowane są szczepy niewrażliwe na penicylinę, ampicylinę, cefalosporyny III generacji (ceftriakson, cefotaksym) oraz inne chemioterapeutyki: makrolidy (w tym erytromycynę, klarytromycynę, azytromycynę), klindamycynę i ko-trymoksazol. Wskaźnik szczepów antybiotykooopornych izolowanych od niemowląt i małych dzieci wynosi od 15 do ponad 50% i stale wzrasta.

Mechanizm oporności pneumokoków na penicylinę polega na zmianie białek wiążących penicylinę w ścianie komórkowej, czego wynikiem jest zmniejszone powinowactwo do leku. Większość szczepów opornych na penicylinę jest również oporna na inne antybiotyki. Penicylioooporność koreluje z opornością na cefalosporyny III generacji. Serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce PCV7 charakteryzuje wysoki wskaźnik lekooporności.

Antybiotyki β-laktamowe są skuteczne w leczeniu szczepów niewrażliwych (opornych), jeśli w ognisku zakażenia osiągnięte jest duże stężenie leku. Z wyjątkiem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, gdzie osiągnięcie odpowiedniego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym bywa trudne, większość zakażeń pneumokokowych, w tym wywołanych przez szczepy niewrażliwe, może być

skutecznie leczona dużymi dawkami antybiotyków β-laktamowych. Określenie antybiotykowrażliwości izolowanego szczepu pozwala na zawężenie antybiotykoterapii empirycznej o szerokim zakresie lub podjęcie decyzji o dodatkowym leczeniu.

Czynniki ryzyka nosicielstwa i zakażenia szczepem lekoopornym obejmują: wiek poniżej 5 lat, uczęszczanie do żłobka/przedszkola w poprzedzających 3 miesiącach, przyjmowanie antybiotyków w ciągu poprzedzających 30 dni oraz stosowanie antybiotyków u osób z otoczenia. Częstość lekooporności szczepów inwazyjnych wydaje się większa u dzieci białych.

W niepowikłanym OZUŚ, według obecnych rekomendacji, lekiem I rzutu jest amoksycylina w dużej dawce (80-90 mg/kg/24 h w 2 dawkach), co umożliwi osiągnięcie w uchu środkowym stężenia pozwalającego na eliminację większości szczepów pneumokoków niewrażliwych na penicylinę. Standardowo terapia powinna trwać 10 dni, ale u dzieci powyżej 2 roku życia, z niepowikłaną chorobą, wystarczy 5 dni. Jeśli po 3-5 dniach leczenie okazuje się nieskuteczne, alternatywą jest amoksycylina z kwasem klawulanowym (w stosunku 14:1). Możliwe jest też zastosowanie aksetylu cefuroksymu, cefdyniru, cefpodoksymu lub domięśniowo ceftriaksonu (tab. 2). Te ostatnie antybiotyki są skuteczniejsze także wobec *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, azytromycyna) wskazane są u osób z nadwrażliwością typu I na penicylinę lub cefalosporyny.

Inwazyjna choroba pneumokokowa bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych może być leczona antybiotykami β-laktamowymi. U dzieci z zapaleniem płuc leczonych ambulatoryjnie należy stosować amoksycylinę lub amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawkach zalecanych w leczeniu OZUŚ. Skuteczne są również aksetyl cefuroksymu i cefdynir. Badania wykazały dobrą odpowiedź na leczenie penicyliną u chorych na zapalenie płuc mimo testów wrażliwości mogących sugerować niepowodzenie w innych zakażeniach pneumokokowych. U dzieci hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc podaje się pozajelitowo penicylinę, ampicylinę, cefuroksym, cefotaksym i ceftriakson (tab. 3). Leki β-laktamowe powinny być

TABELA 3. **Antybiotykoterapia pozajelitowa w inwazyjnej chorobie pneumokokowej**

Antybiotyk	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych		Bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	
	Dawka dobową	Przerwy	Dawka dobową	Przerwy
Penicylina G	400 000 j. m./kg	4-6 h	250 000-300 000 j. m./kg	4-6 h
Ampicylina	300-400 mg/kg	4-6 h	200 mg/kg	6 h
Ceftriakson	100 mg/kg	12-24 h	50-75 mg/kg	12-24 h
Cefotaksym	225-300 mg/kg	8 h	100 mg/kg	8 h
Wankomycyna	60 mg/kg	6 h	40-45 mg/kg	6-8 h
Ryfampicyna	20 mg/kg	12 h	Niewskazana	
Meropenem	120 mg/kg	8 h	60 mg/kg	8 h
Klindamycyna	Niewskazana		30-40 mg/kg	6-8 h

ostrożnie stosowane w pneumokokowym zapaleniu płuc, jeśli najmniejsze stężenie hamujące (minimal inhibiting concentration, MIC) wynosi  $4 \mu\text{g/ml}$  lub więcej, ponieważ obserwuje się wtedy niepowodzenie leczenia. Jeśli izolowany szczep jest wrażliwy, przydatne są wankomycyna i klindamycyna. Linezolid powinien być zarezerwowany do leczenia dzieci uczulonych na  $\beta$ -laktamy lub zakażonych szczepami wieloopornymi. U dzieci w wieku szkolnym należy rozważyć terapię empiryczną makrolidami, skutecznymi przeciwko *M. pneumoniae* i *Chlamydo-phila pneumoniae*. W wybranych przypadkach uzasadnione może być stosowanie dodatkowych antybiotyków w celu objęcia działaniem innych potencjalnych patogenów.

U wysoko gorączkujących dzieci w wieku do 36 miesięcy wykonuje się zwykle posiew krwi. Znaczenie tego badania jest mniejsze u szczepionych dzieci i niektóre dane wskazują, że staranna ocena kliniczna i obserwacja wystarczą, ponieważ częstość bezobjawowej bakteriemii maleje. W niektórych populacjach dochodzi jednak do zastępowania serotypów szczepionkowych przez nieszczepionkowe, dlatego rozsądne wydaje się tradycyjne podejście do gorączki u niemowląt i małych dzieci.

Dzieci w wieku 3-36 miesięcy z gorączką do  $39^{\circ}\text{C}$ , w dobrym stanie ogólnym, bez określonego ogniska zakażenia czy obciążeń sprzyjających zakażeniom, powinny

mieć wykonane badanie przedmiotowe oraz badania dodatkowe: morfologię krwi obwodowej, badanie ogólne moczu i posiew moczu. Posiew krwi powinien być wykonany wtedy, gdy liczba leukocytów wynosi  $10,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $10,0 \times 10^9/\text{l}$ ) lub powyżej.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej należy wykonać u dzieci z objawami zapalenia płuc w przypadku, kiedy obraz kliniczny jest niejasny lub podejrzewa się powikłania, np. zapalenie opłucnej. Jeśli nie występują objawy sugerujące zapalenie płuc, badanie powinno być również wykonane u małych dzieci wysoko gorączkujących ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), u których leukocytoza wynosi  $>20,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $20,0 \times 10^9/\text{l}$ ), a badanie ogólne moczu jest prawidłowe. U dzieci z leukocytozą  $15,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $15,0 \times 10^9/\text{l}$ ) należy rozważyć leczenie antybiotykiem  $\beta$ -laktamowym: pozajelitowo ceftriaksonem lub doustnie dużymi dawkami amoksycyliny lub amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Te antybiotyki osiągają we krwi stężenia skuteczne w eliminacji drobnoustrojów u chorych immunokompetentnych. Zasadnicze znaczenie ma dalsza staranna obserwacja.

Ze względu na możliwą lekooporność leczenie chorych z rozpoznaniem lub podejrzeniem pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych opiera się na empirycznej antybiotykoterapii cefotaksymem/ceftriaksonem



TABELA. 4 Zalecany schemat dawkowania PCV7, w tym wyrównawcze szczepienie u dzieci nie w pełni uodpornionych

Wiek (miesiące)	Historia uodpornienia	Zalecany schemat szczepienia
2-6	0 dawek	3 dawki w odstępach 2 miesiące, 4 dawka w wieku 12-15 miesięcy
	1 dawka	2 dawki w odstępach 2 miesiące, 4 dawka w wieku 12-15 miesięcy
	2 dawki	1 dawka 2 miesiące po ostatniej, 4 dawka w wieku 12-15 miesięcy
7-11	0 dawek	2 dawki w odstępie 2 miesiące, 3 dawka w wieku 12 miesięcy
	1 lub 2 dawki przed 7 miesiącem życia	1 dawka w wieku 7-11 miesięcy, kolejna w wieku 12-15 miesięcy (po $\geq 2$ miesiącach)
12-23	0 dawek	2 dawki w odstępie $\geq 2$ miesiące
	1 dawka w wieku $< 12$ miesięcy	2 dawki w odstępie $\geq 2$ miesiące
	1 dawka w wieku $\geq 12$ miesięcy	1 dawka, $\geq 2$ miesiące po ostatniej dawce
	2 lub 3 dawki w wieku $< 12$ miesięcy	1 dawka $\geq 2$ miesiące po ostatniej dawce
24-59		
Zdrowe dzieci	szczepienie niekompletne	1 dawka $\geq 2$ miesiące po ostatniej dawce
Dzieci z grupy dużego ryzyka	$< 3$ dawek	2 dawki w odstępie min. 2 miesiące, $\geq 2$ miesiące po ostatniej dawce
	3 dawki	1 dawka, $\geq 2$ miesiące po ostatniej dawce

Źródło: American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. W: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, red.: Pickering LK, Baker GJ, Long SS, Mc Millan JA, 27 wydanie, Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics, 2006:525-537 oraz CDC. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24-59 months who are not completely vaccinated. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2008;57:343-344.

z wankomycyną (tab. 3). Zapewnia ona objęcie działaniem także innych patogenów wywołujących neuroinfekcje, w tym Hib i *N. meningitidis*. Po otrzymaniu antybiogramu leczenie można zmodyfikować. Jeśli drobnoustrój jest wrażliwy na penicylinę ( $MIC \leq 0,06 \mu g/ml$ ), wankomycynę można odstawić i kontynuować leczenie penicyliną, cefotaksymem lub ceftriaksonem. W przypadku szczepu niewrażliwego na penicylinę i cefotaksym/ceftriakson należy kontynuować leczenie cefalosporyną III generacji z wankomycyną (i ewentualnie ryfampicyną), ze względu na niepewną penetrację wankomycyny do ośrodkowego układu nerwowego. U chorych na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez szczep antybiotykoooporny zaleca się powtórne nakłucie lędźwiowe w celu potwierdzenia wyjałowienia płynu mózgowo-rdzeniowego. Standardowo terapia trwa 10 dni.

Wspomagająca steroidoterapia może zapobiec powikłaniom neurologicznym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych przez zmniejszenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego i modulowanie reakcji zapalnej. Wykazano, że deksametazon redukuje ryzyko głuchoty, szczególnie u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym przez Hib. W ostatnio dokonanej przeglądarce stwierdzono także podobne działanie steroidów w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych o innej niż Hib etiologii, w tym pneumokokowym, u dzieci w krajach rozwiniętych. Steroidoterapia nie poprawia jednak przeżywalności w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci. Zaleca się ostrożne stosowanie deksametazonu łącznie z wankomycyną, ponieważ penetracja wankomycyny do płynu mózgowo-rdzeniowego może być wówczas zmniejszona. U dzieci z podejrzeniem pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych zastosowanie deksametazonu, podanego przed pierwszą dawką

antybiotyku, powinno być indywidualnie rozważone z uwzględnieniem potencjalnych korzyści i ryzyka.

### Zapobieganie

Szczepionka PCV7 zawiera oczyszczone polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokokowych: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F, sprzężone z białkiem nośnikowym, którym jest wariant toksoidu błoniczego (CRM 197). Szczepionka PCV7 powinna być podawana wszystkim dzieciom razem z innymi rutynowymi szczepieniami w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy. American Academy of Pediatrics zaleca szczepienie wyrównawcze wszystkich dzieci w wieku do 59 miesięcy (tab. 4). Szczególnie istotne jest szczepienie PCV7 wszystkich dzieci do 60 miesiąca życia, należących do grup dużego lub prawdopodobnie dużego ryzyka (tab. 1). Szczególnie narażone na zakażenia pneumokokowe są dzieci mieszkające w przepelnionych pomieszczeniach, uczęszczające do żłobka lub przedszkola, eksponowane na dym tytoniowy, z nawrotami OZUŚ.

Od 1977 roku w Stanach Zjednoczonych dostępna jest poliwalentna szczepionka polisacharydowa. Wywołuje ona odpowiedź w postaci wytwarzania swoistych przeciwciał u zdrowych dorosłych i dzieci powyżej 5 lat. Jak podano wcześniej, odpowiedź serologiczna na polisacharydowe antygeny otoczkowe u dzieci w wieku poniżej 2 roku życia jest zazwyczaj słaba. Dodatkowa ochrona przez szczepienie PPV23 wskazana jest u dzieci z grup dużego lub prawdopodobnie dużego ryzyka IChP (tab. 1). U dzieci, które otrzymały 4 dawki PCV7 do 24 miesiąca życia, zalecana jest jedna dawka PPV23 w wieku 24 miesięcy i druga dawka 3 do 5 lat później. Dodatkowe wskazania do szczepienia PPV23 i PCV7 u dzieci z grup dużego

ryzika w wieku 24-59 miesięcy i ponad 5 lat zamieszczone są w Red Book.

Ryzyko IChP jest zwiększone u dzieci z anatomiczną lub czynnościową asplenią, w tym u chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową. U tych dzieci, niezależnie od statusu immunologicznego, zalecana jest codzienna profilaktyka antybiotykowa. Powinny one otrzymywać doustnie penicylinę V (125 mg 2 razy na dobę w wieku <5 lat, 250 mg 2 razy na dobę w wieku >5 lat). W ostatnich latach u dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową obserwuje się nosicielstwo nosogardłowe i inwazyjne zakażenia penicylioopornymi szczepami *S. pneumoniae*. Rodziców chorych dzieci powinno się uprzedzić, że profilaktyka penicyliną może nie zapobiegać skutecznie IChP. Profilaktyka u względnie zdrowych dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową powinna być kontynuowana do 5 roku życia. Niektórzy eksperci zalecają dłuższą profilaktykę. Nie ustalono optymalnego czasu trwania profilaktyki u dzieci z asplenią z innej przyczyny.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 30, No. 5, May 2009, p. 155-164: Pneumococcal Infections, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Zalecane piśmiennictwo

- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2006:525-537
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195

- Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2008; 57:144-148
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24-59 months who are not completely vaccinated. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2008;57:343-344
- Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics*. 1997;99:289-299
- Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis*. 2002;185:927-936
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-409
- Huang S, Platt R, Rifas-Shiman S, et al. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics*. 2005;116:e408-e413
- Ishimine P. Fever without a source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53:167-194
- Kaplan S, Mason E Jr, Wald E, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2004;113:443-449
- Pelton S, Loughlin A, Marchant C. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1015-1022
- Pichichero M, Casey J. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*. 2007; 298:1772-1778
- Poehling K, Szilagyi P, Grijalva C, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2007;119:707-715
- Subcommittee on Management of Acute Otitis Media of the American Academy of Pediatrics and the American Academy of Family Physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2004; 113:1451-1465
- Tan T. Antibiotic resistant infections due to *Streptococcus pneumoniae*: impact on therapeutic options and clinical outcome. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:271-277
- Toltzis P, Jacobs M. The epidemiology of childhood pneumococcal disease in the United States in the era of conjugate vaccine use. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19:659-665

## Komentarz

Dr n. med. Piotr Albrecht  
Klinika Pediatrii i Żywienia Dzieci WUM



Z dużym zainteresowaniem przeczytałem artykuł doktora Altera. Choć jest on wyczerpujący i powstał stosunkowo niedawno, ze względu na szybko zmieniającą się sytuację w szczepieniach przeciw pneumokokowym oraz jedynie amerykańską perspektywę, wymaga pewnych uzupełnień.

Nosicielstwo nosogardłowe, także w polskich warunkach, jest niezwykle częste i według badań Sulikow-

skiej i wsp.<sup>1</sup> dotyczy ponad 60% dzieci w żłobkach i przedszkolach oraz 22% dzieci wychowywanych w domu.

Rodzime badanie epidemiologiczne dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP), czyli przypadków posocznicy i zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, przeprowadzone przez Grzesiowskiego i wsp.<sup>2</sup> od stycznia 2003 do grudnia 2004 roku wykazało, że ogólna

częstość IChP u dzieci w wieku 0-59 mies. w tym okresie wyniosła 17,6/100 000/rok (19/100 000/rok w wieku 0-23 mies. i 5,8/100 000/rok 24-59 mies.ż.). Średnia częstość pneumokokowych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych w analizowanym okresie wyniosła 3,8/100 000/rok (4,1 i 1,2 odpowiednio dla dzieci w przedziale wieku 0-23 mies. i 24-59 mies.). Zbliżone wyniki uzyskał w latach 2008-2009 Wysocki i wsp.<sup>3</sup> – ogólna częstość u dzieci poniżej 5 r.ż. w tym badaniu wyniosła 11,9/100 000, a u dzieci od 28 doby życia do 24 mies. życia 20,1/100 000. Największa zachorowalność dotyczyła dzieci między 6 a 12 mies. życia: 29,6/100 000. Wydaje się, że ta wyraźnie mniejsza niż w Stanach Zjednoczonych zachorowalność jest wynikiem typowej dla lekarzy z wielu krajów europejskich niechęci do wykonywania posiewów krwi. Tylko w Belgii, gdzie stosuje się czynne poszukiwanie IChP, wskaźniki zachorowalności z okresu przed wprowadzeniem masowych szczepień siedmiowalentną skoniugowaną szczepionką pneumokokową (PCV7), były zbliżone do amerykańskich (104,4/100 000).<sup>4</sup>

Nie posiadamy dotąd wiarygodnych polskich danych dotyczących liczby śluzówkowych zakażeń pneumokokowych u dzieci. W Stanach Zjednoczonych, według szacunkowych danych, przy ogólnej liczbie mieszkańców wynoszącej około 300 mln, u dzieci <5 r.ż. odnotowuje się rocznie 5-7 mln przypadków ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUŚ) i blisko 20 mln wizyt ambulatoryjnych z nim związanych oraz około 71 000 przypadków nieinwazyjnego zapalenia płuc.<sup>5</sup> Wskazuje to, jak znacznym problemem medycznym i społecznym są same tylko nieinwazyjne, śluzówkowe zakażenia pneumokokowe. Posługując się analogią można, nieco upraszczając, przyjąć, że w populacji polskiej liczącej nieco ponad 38 mln (GUS, dane na koniec 2007 r.) byłoby to rocznie ok. 500 000 przypadków OZUŚ oraz ok. 7000 przypadków nieinwazyjnych zapaleń płuc.

Niestety, nie posiadamy polskich danych dotyczących wpływu szczepień pneumokokowych na spadek częstości IChP, gdyż szczepienie to wciąż nie jest masowe ani refundowane. Jedynym miejscem w Polsce, w którym prowadzone są nieodpłatne masowe szczepienia, są Kielce. W styczniu 2006 r. kielecka Rada Miejska wprowadziła do kalendarza szczepień PCV7 dla wszystkich dzieci urodzonych w Kielcach i kontynuuje ten program do dziś (obecnie za pomocą PCV13), w schemacie 2 + 1 (1 dawka w 3-4 mies. życia, 2 dawka w 5-6 mies.ż. i trzecia w 12-13 mies.ż.). Schemat ten nie tylko jest tańszy, ale, jak wykazano w wielu pracach,<sup>6,7</sup> w masowych szczepieniach nie mniej skuteczny niż schemat 3 + 1, wynikający z badań klinicznych i nadal stosowany w Stanach Zjednoczonych i wielu innych krajach. Dzięki

temu, że w Kielcach działa jeden szpital dziecięcy, dużo łatwiej można było dokonać oceny wpływu szczepień na częstość występowania zapaleń płuc potwierdzonych radiologicznie porównując liczbę hospitalizacji dzieci w wieku 0-1 r.ż. i 2-4 r.ż. z 2 lat przed wprowadzeniem szczepień (lata 2004 i 2005) i 2 lat po wprowadzeniu masowych szczepień pneumokokowych (lata 2007 i 2008). Opublikowane w 2010 roku przez Patrzałka i wsp.<sup>8</sup> wyniki tej analizy wykazały istotny statystycznie ( $p < 0,0000001$  dla dzieci do końca 1 r.ż. i  $p = 0,011$  dla dzieci w wieku 2-4 lat) odpowiednio dla obu grup wiekowych 65 i 23% spadek hospitalizacji, już w pierwszym roku od wprowadzenia szczepień. Wykazano także rezultat populacyjny szczepień, jeśli chodzi o zapadalność na zapalenie płuc w ogóle, w grupie wiekowej 0-29 lat oraz powyżej 65 lat (wyniki będą opublikowane niebawem). Znacznie natomiast trudniej było uzyskać wiarygodne dane dotyczące ostrego zapalenia ucha środkowego, dlatego też analizy wpływu szczepień na OZUŚ nie przeprowadzono.

W Polsce, według danych pochodzących z KOROUN, także obserwuje się zakażenia inwazyjne serotypami pneumokoka niewystępującymi w PCV7. Szczepionka PCV7, wg tych samych danych, daje w Polsce pokrycie serotypowe sięgające 70% u dzieci w wieku 0-5 lat.

Wykazane w badaniach porejestacyjnych wzrastające lub tylko regionalne znaczenie niektórych serotypów niewystępujących w PCV7 skłoniło WHO do zarekomendowania dołączenia do nowych szczepionek następujących serotypów.

**Serotyp 1.** Jest ważną przyczyną IChP, a ponadto zarówno przed okresem szczepionkowym, jak i obecnie pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn zapaleń płuc powikłanych ropniakami opłucnej, także u dzieci >2 r.ż. Według wielu badań i obserwacji częstość zapaleń płuc z wysiękiem opłucnowym wywołanych serotypem 1 systematycznie rośnie. Zgodnie z rekomendacjami WHO ten serotyp powinien znajdować się w szczepionkach przeciw pneumokokowych przeznaczonych zwłaszcza dla tzw. krajów GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization, Globalny Sojusz na Rzecz Szczepionek i Szczepień). Należą do nich m. in.: Afganistan, Burundi, Boliwia, Kongo, Etiopia, Ghana, Indonezja, Pakistan.<sup>9,10</sup>

**Serotyp 3.** Jest jednym z ważniejszych serotypów odpowiedzialnych za OZUŚ (w erze szczepionkowej odpowiada za ok. 13% zakażeń ucha środkowego). W Stanach Zjednoczonych jest drugim, co do częstości występowania, serotypem hodowanym z różnego typu materiałów. Choć w etiologii IChP odgrywa mniejszą rolę, to zarówno w erze przedszczepionkowej,

jak i obecnie jest istotnym czynnikiem wywołującym powikłane zapalenia płuc.<sup>10,11</sup>

**Serotyp 5.** Jako czynnik odpowiedzialny za IChP u dzieci >2 r.ż. największą rolę odgrywa w Afryce. W związku z tym zgodnie z rekomendacjami WHO powinien znajdować się w szczepionkach przeciw pneumokokowych przeznaczonych dla tzw. krajów GAVI. W badaniach przeprowadzonych w Chile wykazano, że serotyp ten stanowi czwarty pod względem częstości czynnik etiologiczny zapaleń płuc z bakterią u dzieci <35 mies. ż. i trzeci u dzieci >2 r.ż. W Europie (0,4% hodowanych serotypów) i w Polsce, jak na razie, nie odgrywa istotnej roli.<sup>10,12</sup>

**Serotyp 6A.** Choć z jednej strony ponad wszelką wątpliwość wykazano, że przeciwciała przeciw serotypowi 6B (zawartemu w PCV7) chronią przed IChP, OZUŚ i nosicielstwem nosogardłowym wywołanym przez serotyp 6A (odporność krzyżowa), to z drugiej strony stopień ochrony zapewniany przez PCV7 w stosunku do IChP wywołanej przez serotyp 6A nie jest tak dobry, jak w stosunku do serotypu 6B. Stąd serotyp 6A znalazł się w szczepionce PCV13. Wprowadzono go tam także dlatego, że coraz częściej bywa wieloantybiotykooporny.<sup>10,12,13</sup>

**Serotyp 7F.** Serotyp ten, co prawda, nie występuje zbyt często (0,8% w Afryce, 3,2% w Europie) odgrywa jednak bardzo istotną rolę ze względu na swoją zjadliwość. Ma on najwyższy wskaźnik niekorzystnego zejścia zakażenia sięgający 14,8%. Odpowiada za ciężkie, powikłane zapalenia płuc, rzadko wywołuje OZUŚ.<sup>14,15</sup>

**Serotypu 19A.** Początkowo sądzono, że serotyp 19F zawarty w PCV7 zapewni krzyżową odporność w stosunku do serotypu 19A. Badania policencyjne nie potwierdziły jednak tych oczekiwań. W okresie po wprowadzeniu PCV7 zanotowano bowiem w wielu krajach istotny wzrost zakażeń wywołanych przez serotyp 19A. Jest on tak samo odpowiedzialny za IChP, OZUŚ, jak i nosicielstwo nosogardłowe. Jest on w tej chwili w Stanach Zjednoczonych nie tylko jednym z najczęściej wywołujących IChP u dzieci <2 r.ż., ale także serotypem niezwykle często penicylino- lub wieloantybiotykoopornym. Tego wzrostu częstości IChP wywołanego przez serotyp 19A nie można przypisać selekcyjnej roli szczepień PCV7, gdyż wzrost częstości jego występowania był już obserwowany przed erą szczepień przeciw pneumokokowych. Obecny wzrost przypisuje się m.in. ściśle określonej klonowi ST-320. W niektórych regionach świata (Alaska) wzrost częstości zakażeń serotypem 19A związany jest z klonami innymi niż ST-320. Wzrost częstości zakażeń wywołanych przez pneumokoki 19A obserwuje się, poza Stanami Zjednoczonymi, we Francji, Belgii i Izraelu.<sup>16</sup> W Polsce

także notuje się powolny wzrost częstości jego występowania (dane KOROUN oparte na materiale zgromadzonym w latach 2006-2009). Globalnie odgrywa on ważną rolę jako czynnik wywołujący OZUŚ oraz powikłane zapalenia płuc.<sup>17</sup>

Wychodząc naprzeciw sugestiom WHO i ekspertów, w końcu 2009 roku, po zakończeniu badań klinicznych, zarejestrowano w Europie dwie nowe szczepionki skoniugowane o rozszerzonym zakresie antygenowym:

1. 10-walentną skoniugowaną z białkiem D *H. influenzae* (PHiDCV-10, PCV10) zawierającą antygeny serotypów 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F (Synflorix®).
2. 13-walentną skoniugowaną z białkiem CRM197 (PCV13) zawierającą antygeny serotypów 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F (Prevenar13®), będącą prostą kontynuacją PCV7.

Obie szczepionki, zgodnie z wytycznymi WHO, zostały zarejestrowane na podstawie wykazania równoważności (noninferiority) w bezpośrednim porównaniu ze szczepionką PCV7 na podstawie odsetka zaszczepionych osiągających progowe stężenie przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  dla PCV13 i  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  dla PCV10 – nowy test z preabsorbcją z serotypem 22F) po miesiącu od zakończenia szczepienia pierwotnego.

Dodatkowe kryteria oceny immunogenności szczepionek obejmowały wykazanie aktywności biologicznej przeciwciał mierzonej przy użyciu OPA (test opsonofagocytarny oceniający funkcjonalność przeciwciał, a nie tylko ich stężenie) po zastosowaniu trzech dawek oraz indukcji pamięci immunologicznej. Oceniano także bezpieczeństwo obu szczepionek oraz możliwość ich kojarzenia z innymi szczepionkami.

Szacuje się, że pełny zestaw serotypów dodatkowych wraz z serotypami zawartymi w szczepionce PCV7, czyli PCV13, da w najbliższych przynajmniej latach pokrycie serotypowe, jeśli chodzi o IChP, sięgające 85% (PCV7 około 73%, PCV10 około 76%).<sup>9,18,19</sup> W Polsce, wg szacunków KOROUN opartych na materiale zgromadzonym w latach 2006-2009, będzie to dla grupy wiekowej 0-5 lat odpowiednio: PCV7 70%, PCV10 78%, PCV13 86%.

Choć badania są jeszcze w toku, być może dodatkową wartością dodaną w szczepionce 10-walentnej będzie jej ochronna rola w zakażeniach ucha środkowego wywołanych nietypowymi pałeczkami *H. influenzae*.

Jeśli tylko postaramy się korzystać z coraz większych możliwości diagnostycznych, jakie niesie ze sobą nowoczesna mikrobiologia, a co najważniejsze, nie będziemy rezygnować z wszelkich możliwych sposobów pozyskania materiału do badań i sięgać do coraz prężniej działającej



sieci laboratoriów skupionych w sieci Binet, to nasza wiedza dotycząca rodzimych zakażeń pneumokokowych będzie coraz bogatsza i pełniejsza, co pozwoli na bardziej racjonalne poczynania zapobiegawcze i lecznicze.

Do części terapeutycznej nie mam uwag, gdyż jest ona całkowicie zbieżna z najnowszymi Rekomendacjami 2010<sup>20</sup> i powszechnymi zaleceniami.

Zalecenia dotyczące postępowania zapobiegawczego w grupach ryzyka znajdzie czytelnik w Zaleceniach Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej u Dzieci, Albrecht i wsp.,<sup>21</sup> których nowe wydanie ukaże się niebawem, oraz w opracowaniu „Wytyczne Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych dotyczące stosowania 13-walentnej skoniugowanej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom – Prevenar 13®” Bernatowskiej i wsp.<sup>22</sup>

Podsumowując wkraczamy, i to bardzo szybko, w nową, niezwykle obiecującą, erę szczepień pneumokokowych dla dzieci, a niebawem najprawdopodobniej i dla dorosłych. Niestety, Polska – poza lokalnym wyjątkiem, jakim są Kielce – wlece się w tej dziedzinie w ogonie rozwiniętych krajów świata, a aktywizujące się wciąż ruchy antyszczepionkowe nie sprzyjają korzystnym rozwiązaniom systemowym.

## Piśmiennictwo

1. A. Sulikowska, Grzesiowski P, Taraszewicz M, Hryniewicz W. Nosicielstwo nosogardłowe *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5 roku życia w wybranych środowiskach w Warszawie. *Pediatrics Polska*. 2003;78:377-384.
2. Grzesiowski P, Skoczyńska A, Albrecht P i wsp. Polish Pediatric IPD Group.: Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27(9):883-885.
3. Wysocki J, Sluzewski W, Alexander R i wsp. Active hospital-based surveillance of invasive pneumococcal disease (ipd), clinical and chest x-ray positive pneumonia in infants/young children in Poland, Abstract, 28-th Annual Meeting of the ESPID, Nicea 4-8 Mai 2010.
4. Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A. Belgian Invasive Pneumococcal Disease Study Group.: Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics*. 2006;118(3):e801-e809.
5. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000; 106(2 Pt 1):367-376.
6. Kayhty H, Åhman H, Eriksson K, et al. Immunogenicity and Tolerability of a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Administered at 3, 5 and 12 Months of Age. *Ped Infect Dis J*. 2005; 24: 08-114.
7. Esposito S, Pugnib L, Bosisa S, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine*. 2005;23:1703-1708.
8. Patrzalek M, Albrecht P, Sobczyński M. Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(7):787-792.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction-eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(6):144-148.
10. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future vaccines. *Int J Infect Dis*. 2009; doi: 10.1016/j.ijid.2009.05.010.
11. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009;27(29):3802-3810.
12. Pneumococcal regional serotype distribution for pneumococcal AMC TPP [www.vaccineamc.org/files/TPP\\_codebook.pdf](http://www.vaccineamc.org/files/TPP_codebook.pdf)
13. Porat N, Amit U, Givon-Lavi N, et al. Increasing Importance of Multidrug-Resistant Serotype 6A *Streptococcus pneumoniae* Clones in Acute Otitis Media in Southern Israel. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(2):126-130.
14. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(9):1390-1397.
15. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297(16):1784-1792.
16. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistance *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis*. 2009; 199(6):771-773.
17. Choi EH, Kim SH, Eun BW, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, south Korea. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(2):275-281.
18. Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Review of Vaccine*. 2009;8(8):977-986.
19. Dinleyici EC, Yargic ZA. Pneumococcal conjugated vaccine: PHiD-CV. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(9):1063-1074.
20. Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A, Zielonka TM, Albrecht P, Lukas W, Nizankowska-Mogilnicka E, Kozielski J, Grzesiowski P, Meszaros J, Hassmann-Poznańska E, Krzeski A, Kuś J, Pirożyński M, Plusa T. Rekomendacje Postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2010. [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)
21. Albrecht P, Bernatowska E, Dobrzańska A i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (IChP) u Dzieci dotyczące stosowania siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7). *Pediatrics Polska*. 2007; 5-6:486-491.
22. Wytyczne Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych dotyczące stosowania 13-walentnej skoniugowanej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom – Prevenar 13®. *Standardy Medyczne/Pediatrics*. 2010;7:10-12.