

## PNEUMONIJE DJECE PRIJE I NAKON UVOĐENJA 10PCV U SLOVENSKI NACIONALNI IMUNIZACIJSKI PROGRAM

NATALIJA BAHOVEC<sup>1</sup>, PETRA PRUNK<sup>1</sup>, JASNA MAHNE<sup>2</sup>, JERNEJA AHČAN<sup>3</sup>, MARKO POKORN<sup>1,4</sup>

*Ciljevi:* Pneumonija je značajan uzrok bolesti djece. Među uzročnicima prevladava *Streptococcus pneumoniae*. Od početka 2015. u Sloveniji djeci je omogućeno neobavezno cijepljenje protiv pneumokoka s 10-valentnim cjepivom po protokolu 2+1 bez dodatnog cijepljenja starije djece. Zanimalo nas je, je li cijepljenje imalo trenutačni učinak na smanjenje broja hospitalizirane djece sa pneumonijom.

*Metode:* Pregledali smo medicinsku dokumentaciju djece, mlađe od 15 godina, koja su bila hospitalizirana zbog pneumonije na Klinici za infektivne bolesti u Ljubljani u 2003., 2008., 2011. i 2015. godini.

*Rezultati:* Od 2003. do 2015. godine bilježili smo progresivni rast broja djece hospitalizirane zbog pneumonije, u tom razdoblju broj se udvostručio. Prosječna dob djece bila je skoro 4 godine, prevladavali su dječaci. Bolest je do prijema trajala 3-4,5 dana, 85-89% djece imalo je povišenu temperaturu, 28-35% navodilo je bolove u prsnom košu ili trbuhu, a hipoksemiju imalo je 3-10% djece. Broj djece sa pneumonijom uzrokovanom bakterijama bio je stabilan (3-6%), među uzročnicima prevladavao je *S. pneumoniae*. Antibiotik je primilo 89-98% djece, u 75-90% slučajeva počeli smo sa parenteralnim liječenjem. Udio djece, liječene penicilinom povećao se od 53% u 2003. na 83% u 2015. Prosječno trajanje liječenja smo skratili s 10 na 7 dana. Komplikacija pneumonije bilo je malo, godišnje smo imali 2-6 slučaja empijema.

*Zaključak:* U razdoblju od 2003. do 2015. bilježimo porast broja hospitalizirane djece sa pneumonijom usprkos činjenici da je u 2015. bilo uvedeno rutinsko cijepljenje protiv pneumokoka. Broj bakterijskih pneumokoknih pneumonija unatoč tome ostaje nepromijenjen. Većinu djece liječimo parenteralnim antibioticima, skoro isključivo penicilinom, liječenje je uspješno, hospitalizacija je kratka i komplikacije rijetke. Od 2003. do 2015. prosječno trajanje liječenja skratili smo s 10 na 7 dana. U idućim godinama vidjeti ćemo, kakav će utjecaj na pneumoniju imati cijepljenje protiv pneumokoka.

Deskriptori: PNEUMONIJA, DJECA, LIJEČENJE, STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, PNEUMOKOKNO CIJEPLJENJE

### Uvod

Akutne infekcije donjih dišnih putova su peti najčešći i vodeći infektivni uzrok mortaliteta u svijetu. Prema procjeni je u 2015. zbog infekcije donjih dišnih putova umrlo 2,75 milijuna ljudi, od toga su djeca, mlađa od 5 godina predstavljala četvrtinu, odnosno 704.000 smrtnih slučajeva (1).

<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti i vrućinska stanja, Univerzitetni klinički center Ljubljana

<sup>2</sup>Zdravstveni dom Ljubljana, Enota Šentvid

<sup>3</sup>Barsos MC

<sup>4</sup>Katedra za infektivne bolesti i epidemiologiju, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Adresa za dopisivanje:

Natalija Bahovec, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti i vrućinska stanja

Univerzitetni klinički center Ljubljana

Japljeva 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

E-mail: natalija.bahovec@gmail.com

U Europi je incidencija pneumonije kod djece, mlađe od 16 godina oko 15/10.000, u dobi od 0-5 godina iznosi 30/10.000, a u dobi 0-2 godine nešto više od 40/10.000 djece godišnje (2). Uzročnici pneumonije kod djece su virusi i bakterije, a kod imunosuprimirane djece mogu biti i gljive. U najcitiranijoj finskoj studiji, u kojoj su pomoću kulture, molekularnih i seroloških metoda određivali uzročnike kod 254 djece, hospitalizirane zbog pneumonije, uzročnika su dokazali čak u 85% primjera: u 62% dokazali su virusnu infekciju, u 53% bakterijsku, a u 30% miješanu virusno-bakterijsku infekciju (3). Generalno gledano, u spomenutoj studiji, trećina pneumonija bila je uzrokovana virusima, trećina bakterijama a u trećini radilo se o miješanoj virusno-bakterijskoj infek-

ciji. Udio pojedinih skupina uzročnika razlikovao se ovisno o dobi djece: virusi su prevladavali kod mlađe djece, a s većim uzrastom rastao je udio bakterijskih uzročnika, među kojima je prevladavao *Streptococcus pneumoniae* (3). Iako u Europi postoje pojedine razlike u pristupu djeci sa pneumonijom, koje su uzrokovane razlikama u epidemiologiji pneumokoknih infekcija, u većini država postoji potencijal za standardizaciju pristupa djeci s pneumonijom (4).

Cijepljenje protiv pneumokoka učinkovito je smanjilo incidenciju invazivnih pneumokoknih infekcija uzrokovanim vakcinalnim serotipovima (5). Učinkovitost pri smanjenju incidencije pneumonije manje je izražena ali zavisi od definicije pneumonije, posebice radiološke dijagnoze i koncentracije C-reaktivnog

proteina (CRP) (6). Nakon uvođenja rutinskog cijepljenja protiv pneumokoka broj hospitalizacija zbog pneumonije značajno se smanjio, posebice kod djece, mlađe od 2 godine (7).

Početak 2015., za svu djecu u Sloveniji, rođenu poslije 1.10.2014., bilo je omogućeno besplatno neobavezno cijepljenje proti pneumokoka sa 10-valentnim konjugiranim cjepivom po protokolu 2+1 bez dodatnog cijepljenja starije djece. U 2015., cijepilo se 48,4%, a u 2016. 49,4% obveznika (8). Zanimalo nas je, dali će se uvođenje cijepljenja protiv pneumokoknih infekcija odraziti na broju djece, hospitalizirane zbog pneumonije na našoj klinici.

### Metode

Pregledali smo medicinsku dokumentaciju djece, mlađe od 15 godina, koja je bila hospitalizirana zbog pneumonije (MKB10 J10 do J189) na Klinici za infektivne bolesti u Ljubljani u 2003., 2008., 2011. i 2015. Usporedili smo demografske podatke, kliničku prezentaciju, laboratorijske nalaze, rendgenske nalaze, rezultate mikrobioloških pretraga te liječenje i komplikacije.

### Rezultati

Od 2003. do 2015. bilježili smo progresivno povećanje broja hospitalizirane djece sa pneumonijom. Rezultate kliničkih i laboratorijskih osobina u djece sa pneumonijom prikazuje Tablica 1. Od 2003. do 2015. broj hospitalizirane djece se udvostručio, u svim godinama dječaci su bili u većini. Pneumonije su bile učestalije u hladnijim mjesecima, sezonsko pojavljivanje u 2008. i 2015. prikazuje Slika 1.

Prosječna dob djece (osim u 2003.) bila je malo manje od 4 godine, bolest je do prijema trajala 3-4 dana i većina djece imala je povišenu tjelesnu temperaturu. U svim godinama otprilike jedna trećina djece je navodila bolove u trbuhu ili prsnom košu, a kod 58-69% fizikalni nalaz bio je karakterističan za pneumoniju. Hipoksemija bila je prisutna u manje od 10% pacijenata. Među laboratorijskim nalazima, koncentracija CRP bila je

Tablica 1.  
Kliničke i laboratorijske osobine pneumonija u djece na Klinici za infektivne bolesti od 2003. do 2015.

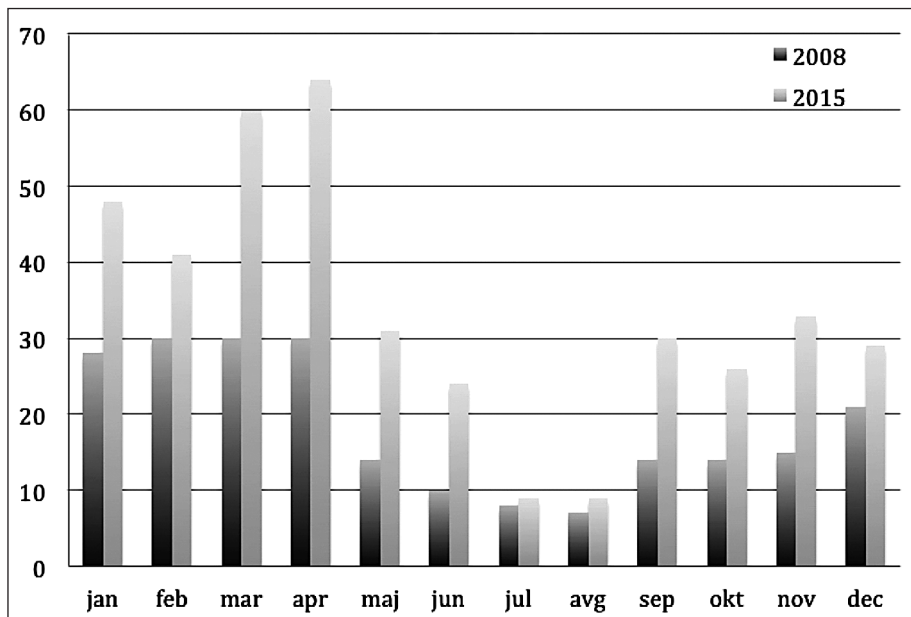
Godina	2003.	2008.	2011.	2015.
Djece	203	222	259	405
Dječaka (%)	105 (52%)	131 (59%)	138 (53%)	229 (57%)
Djevojčica (%)	98 (48%)	91 (41%)	121 (47%)	176 (43%)
Prosječna dob ± st. dev. (mjeseci)	57,5 ± 36,8	42 ± 36	44 ± 34,3	45 ± 38
Trajanje ± st. dev. (dana)	3 ± 2,8	4,4 ± 3,5	3,4 ± 3,3	4,5 ± 4,7
Temperatura (%)	178 (88%)	180 (85%)	231 (89%)	358 (88%)
Bol u prsnom košu/trbuhu (%)	68 (34%)	77 (35%)	73 (28%)	133 (33%)
sat<92% (%)	20 (10%)	15 (7%)	18 (7%)	13 (3%)
auskultatori nalaz pneumonije (%)	140 (69%)	141 (64%)	150 (58%)	264 (65%)
CRP ± st. dev.	140 ± 116	149 ± 109	155 ± 90	157 ± 91
L ± st. dev.	21,2 ± 10,5	20,9 ± 10	21,5 ± 9,3	23,2 ± 9,4
pomak u lijevo (%)	87 (43%)	40 (18%)	62 (24%)	51 (13%)
alveolarni infiltrat	150 (74%)	105 (47%)	173 (67%)	136 (36%)
hemokultura oduzeta	171 (84%)	116 (52%)	170 (66%)	277 (68%)
hemokultura pozitivna (%)	7 (4%)	7 (6%)	9 (5%)	8 (3%)
broj pneumokoka u hemokulturi	7	7	8	7
antibiotično liječenje (%)	187 (92%)	197 (89%)	255 (98%)	385 (95%)
% parenteralno liječenih	75	76	90	86
% liječenih penicilinom	53	65	67	83
% liječenih amoksicilinom/klav. kisel.	0,5	2	19	15
trajanje iv liječenja	2	2,3	2,9	2
ukupno trajanje liječenja	10	8,6	9	7,5
broj svih komplikacija (%)	6 (3%)	11 (5%)	5 (2%)	13 (3%)
broj djece sa empiemom (%)	4 (2%)	6 (3%)	2 (1%)	4 (1%)

povišena, a u perifernoj krvnoj slici bilježili smo leukocitozu. Osim u 2015., u svim ostalim godinama u većini slučajeva radilo se o alveolarnim infiltratima. U većini (53-84%) hospitalizirane djece sa pneumonijom uzeta je i hemokultura, koja je bila pozitivna u malom i nepromijenjenom broju (7-9 pacijenata odnosno 3-6% godišnje), u većini slučajeva radilo se o pneumokoknim infekcijama. Antibioticima smo liječili 88-98% djece s pneumonijom i u 75-90% slučajeva liječenje smo započeli parenteralnim putem. Među antibioticima udio penicilina je svake godine bio veći (od 53 do 83%). Od 2003. do 2015. uspjeli smo skratiti cjelokupno trajanje liječenja sa 10 na 7 dana. Među komplikacijama najčešće se radilo

o pleuralnom izljevu, a broj empiema bio je mali i stabilan kroz cijelo proučavano razdoblje.

### Rasprava

Možemo reći, da broj djece hospitalizirane sa pneumonijom, progresivno raste i da u prvoj godini poslije uvođenja cijepljenja protiv pneumokoka nismo bilježili pad incidencije pneumonije. S obzirom na to, da nismo promijenili indikacije za hospitalizaciju, stječe se utisak da se u zadnjih 13 godina radi o većoj incidenciji pneumonije. Jedan od razloga za odsutnost učinka sigurno je prosječna dob djece sa pneumonijom, koja iznosi skoro 4 godine - znači da u prosjeku



Slika 1.  
Broj pneumonija po mjesecima u 2008. i 2015.

oboljevaju djeca, koja u 2015. nisu bili kandidati za pneumokokno cijepljenje. Unatoč većinom negativnim hemokulturom, s obzirom na povišenu koncentraciju CRP i perifernu leukocitozu u većini slučajeva radilo se o pneumokoknim infekcijama, posebice jer je kod njih terapija s penicilinom bila je uspješna. Brojna djeca na našu kliniku dolaze zbog leukocitoze i povišene koncentracije CRP i tek rendgenskim slikanjem prepoznamo pneumoniju. Brauner i suradnici usporedili su incidenciju ozbiljnih bakterijskih infekcija i leukocitozu i ustanovili, da u djece sa ekstremnom leukocitozom ( $>25 \times 10^9/L$ ) u usporedbi sa umjerenom leukocitozom ( $15-25 \times 10^9/L$ ) povećana incidencija ozbiljnih bakterijskih infekcija ide isključivo na račun pneumonije (9). Tako i britanske smjernice za pristup febrilnoj djeci preporučaju rendgenogram prsnih organa kod djece s neobjašnjenom leukocitozom preko  $20 \times 10^9/L$  (10). Mali broj pozitivnih hemokultura posljedica je loše osjetljivosti metode: kada smo u 2011-12 u okviru studije usporedili dijagnostičku vrijednost hemokulture sa lančanom reakcijom sa polimerazom (PCR) u krvi za dokaz pneumokokne etiologije kod 160 djece sa pneumonijom, hemokultura bila je pozitivna u 3,1%, a PCR u čak 33,8% slučajeva (11). Pošto je u većini slučajeva liječenje uspješno i trajanje hospitalizacije kratko, postav-

lja se pitanje, da li su hospitalizacija i parenteralno liječenje u naše djece s pneumonijom uopće potrebni? PIVOT studija, koja je usporedila parenteralni penicilin sa oralnim amoksicilinom u djece s pneumonijom u Velikoj Britaniji, pokazala je, da oralni amoksicilin nije inferioran parenteralnom penicilinu (12). Većina smjernica za pneumoniju u djece preporuča peroralnu terapiju amoksicilinom (2, 13, 14). Međutim, naš pristup osigurava primat penicilina u liječenju pneumonije jer dijete i nakon otpusta peroralno nastavlja liječenje penicilinom V (15). Sličnu upotrebu penicilina u kratkotrajnoj hospitalizaciji djece s pneumonijom prakticiraju i u Finskoj (16). Amoksicilin-klavulansku kiselinu koristimo kod težeg oblika pneumonije, kod necijepljene djece i kod pneumonije, koja se javlja kao komplikacija gripe (15). Udio djece, liječene amoksicilinom-klavulanskom kiselinom, ostaje stabilan. U 2003. i 2008. umjesto spomenutog lijeka, koristili smo cefuroksim ali su u 2009. u našoj bolnici cefalosporini postali rezervni antibiotici i jako smo ograničili njihovu upotrebu. Svake godine u hemokulturi dokažemo 7-9 pneumokoka, koji su osjetljivi na penicilin. Komplikacije pneumonija su rijetke, godišnje moramo premješati 2-6 djece sa empijemom na torakalnu kirurgiju.

## Zaključak

U razdoblju od 2003. do 2015. na Klinici za infektivne bolesti bilježimo porast broja hospitalizirane djece sa pneumonijom usprkos činjenici da je u 2015. bilo uvedeno rutinsko cijepljenje protiv pneumokoka. Broj bakterijskih pneumokoknih pneumonija unatoč tome ostaje nepromijenjen. Većinu djece liječimo parenteralnim antibioticima, skoro isključivo penicilinom, liječenje je uspješno, hospitalizacija je kratka i komplikacije rijetke. Od 2003. do 2015. prosječno trajanje liječenja skratili smo sa 10 na 7 dana. U idućim godinama vidjeti ćemo, kakav će utjecaj na pneumoniju imati cijepljenje protiv pneumokoka.

## NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

## ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

## SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

## LITERATURA

1. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S et al. Articles Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; 23: 1-29.
2. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnaden A, McKean M et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011; 66 (2): 1-23.
3. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 293-8.

4. Usonis V, Ivaskevicius R, Diez-Domingo J, Esposito S, Falup-Pecurariu OG, Finn A et al. Comparison between diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children in various medical centres across Europe with the United States, United Kingdom and the World Health Organization guidelines. *Pneumonia*. 2016; 8: 5.
5. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 187-95.
6. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 779-81.
7. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *New Engl J Med*. 2013; 369: 155-63.
8. Učakar V, Jeraj J, Grgič-Vitek M. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2016. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2018; 1-96.
9. Brauner M, Goldman M, Kozar E. Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 209-12.
10. Fields E, Chard J, Murphy MS, Richardson M, Guideline Development Group and Technical Team. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2013; 346: 2866.
11. Cvitkovic Spik V, Beović B, Pokorn M, Drole Torkar A, Vidmar D, Papst L et al. Improvement of pneumococcal pneumonia diagnostics by the use of rt-PCR on plasma and respiratory samples. *Scand J Infect Dis*. 2013; 45: 731-7.
12. Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A, Vyas H, Weston V, Sithole J et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax*. 2007; 62: 1102-6.
13. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 25-76.
14. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkkä H, Meinander T, Nuolivirta K et al. Finnish guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia and pertussis in children. *Acta Paediatr*. 2015; 105: 39-43.
15. Čizman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnici. Ljubljana, Sekcija za protimikrobno zdravljenje, Slovensko zdravniško društvo; 2013.
16. Korppi M. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children. *Acta Paediatr*. 2012; 101: 702-4.

### Summary

#### PNEUMONIA IN CHILDREN BEFORE AND AFTER INTRODUCTION OF ROUTINE PCV10 VACCINATION IN THE SLOVENIAN NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM

Natalija Bahovec, Petra Prunk, Jasna Mahne, Jerneja Ahčan, Marko Pokorn

*Aims: Pneumonia causes substantial morbidity in children with Streptococcus pneumoniae being the most important causative agent. From 2015, the 10-valent pneumococcal vaccine was available on non-mandatory basis to age-eligible children in Slovenia with 2+1 schedule and no catch-up. Our aim was to see whether pneumococcal vaccination had any immediate effect on the number of hospitalized children with pneumonia.*

*Methods: A retrospective review of all children <15 years hospitalized with pneumonia at the Department of Infectious Diseases in 2003, 2008, 2011 and 2015 was performed.*

*Results: From 2003 to 2015 the number of children hospitalized with pneumonia has been steadily increasing with doubling of the number in the observed period. The average age of children was almost 4 years with boys predominating. Average duration of illness was 3-4.5 days, 85-89% of children had fever, 28-35% complained of thoracic or abdominal pain and hypoxemia was present in 3-10% of them. The number of bacteremic pneumonia cases was stable (3-6%) with S. pneumoniae being most frequently detected. In 89-98% of children, antibiotic treatment was given and 75-90% of those received parenteral antibiotics initially. The proportion of children treated with penicillin increased from 53% in 2003 to 83% in 2015. Average treatment duration has been shortened from 10 to 7 days from 2003 to 2015. The number of complications was small with 2-6 empyema cases per year.*

*Conclusion: From 2003 to 2015 a steady increase in number of children hospitalized with pneumonia has been observed despite routine pneumococcal vaccination being introduced in 2015. The number of bacteremic pneumococcal pneumonia cases remains stable. The majority of children receive parenteral antibiotics, with penicillin being used almost exclusively. Treatment is successful, duration of hospitalization is short and complications rarely occur. From 2003 to 2015 average treatment duration has been shortened from 10 to 7 days. The effect of pneumococcal vaccination on pneumonia hospitalizations in Slovenian children remains to be seen.*

Descriptors: PNEUMONIA, CHILDREN, TREATMENT, STREPTOCOCCUS PNEUMONIA, PNEUMOCOCCAL VACCINATION

Primljeno/Received: 15. 3. 2018.

Prihvačeno/Accepted: 4. 4. 2018.