

# Klinični pomen pnevmokoknih okužb pri otrocih

Marko Pokorn

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska  
stanja

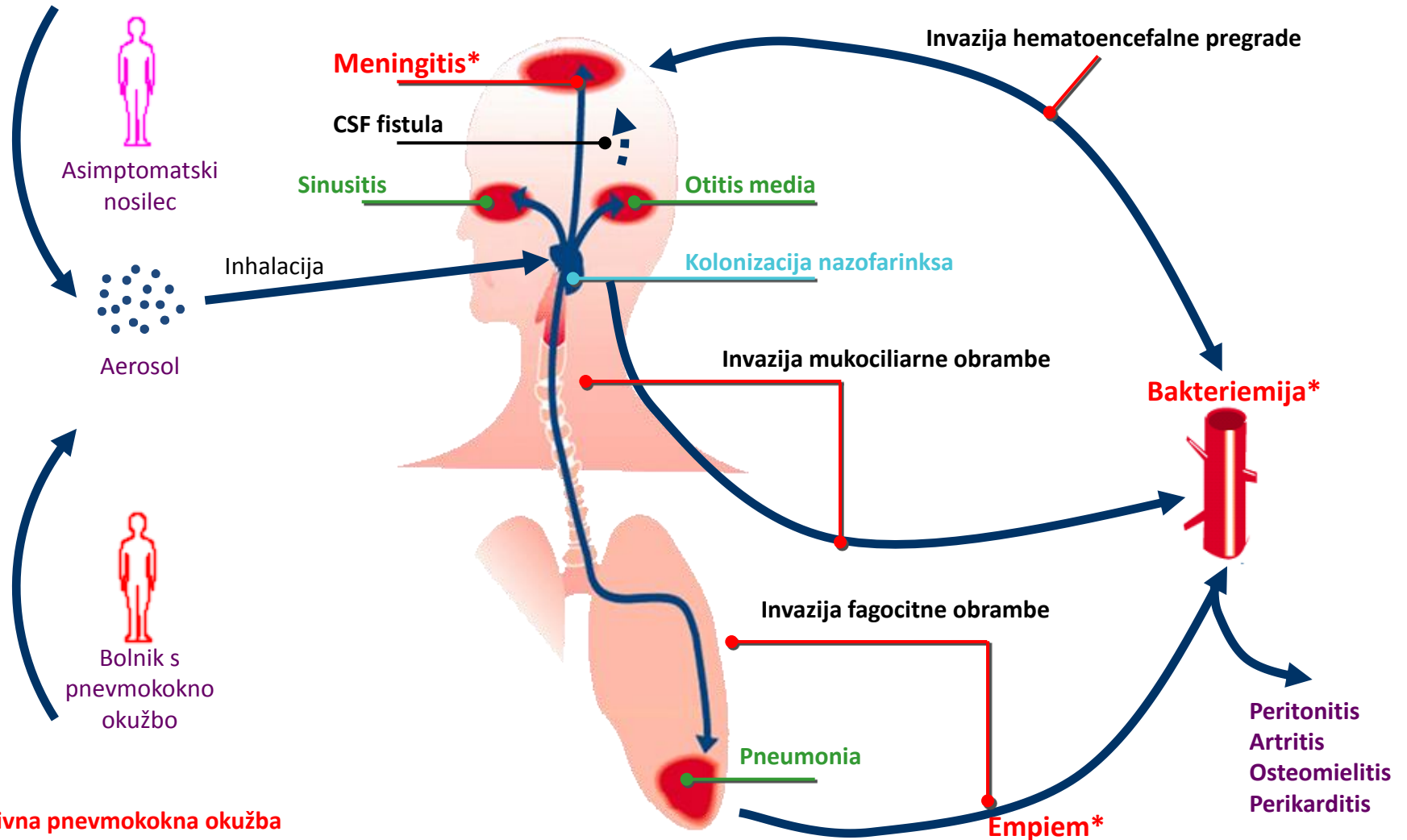
UKC Ljubljana

# Namen

- prenos in patogeneza pnevmokoknih okužb
- razdelitev
- diagnoza
- načela protimikrobnega zdravljenja
- pregled najpogostejših oblik pnevmokoknih okužb
  - značilnosti
  - prepoznava
  - zdravljenje
- sklep

# *Streptococcus pneumoniae*

## prenos in patogeneza



# Okužbe s *S. pneumoniae* razdelitev

- invazivne
  - bakteriemija/sepsa
  - meningitis
  - pljučnica/empiem
  - artritis/osteomielitis
  - perikarditis
  - peritonitis,.....
- neinvazivne
  - akutno vnetje srednjega ušesa
  - akutni sinusitis
  - pljučnica

# Diagnoza okužb s *S. pneumoniae*

- kultura
- PCR
- *antigen*
  
- verodostojni vzorci
  - sicer sterilne telesne tekočine (kri, likvor, sklepna tekočina, peritonealna tekočina, plevralni punktati,...)
  - izmeček (ne pri majhnih otrocih)
  - izcedek iz sluhovoda/miringotomija
  
  - *bris sluznice zgornjih dihal (nos, NŽ, Ž, globoki aspirat)?*

# Načela protimikrobnega zdravljenja

- betalaktamski antibiotiki (penV, penG, amoksicilin, ampicilin, cefalosporini), makrolidi, TMP/SMX, kinoloni, vankomicin, linezolid...
- odpornost na antibiotike
  - MIK-i se razlikujejo glede na način zdravljenja (iv/po) ter na mesto okužbe (mgt/ne-mgt)
  - 0.06 – 0.12 – 1 – 2 – 4 – 8 µg/mL
  - skoraj polovica otroških invazivnih izolatov je odpornih na makrolidne antibiotike
- za nemeningitisne okužbe je betalaktamski antibiotik zdravilo izbire
- glede na trenutno situacijo enako velja tudi za zdravljenje meningitisa

# Bakteriemija/sepsa

- bakteriemija je lab. diagnoza (hemokultura)
- prikrita bakteriemija pri < 3 let
- napovedniki: ANC, T, <2 leti
- zdravljenje: po/iv
  
- sepsa/huda sepsa/septični šok (kriteriji)
- pravočasna prepoznava
- parenteralno atb zdravljenje + podporno
- osebe z večjim tveganjem za sepso (asplenija!)

# Meningitis

- redka, a nevarna bolezen
- predhodno antibiotično zdravljenje lahko zabriše klinično sliko
- klinični sum – LP!
  
- cefalosporin 3. generacije + deksametazon
- zdravljenje 10-14 dni
- v primeru ponavljajočih mgt – sum na LF

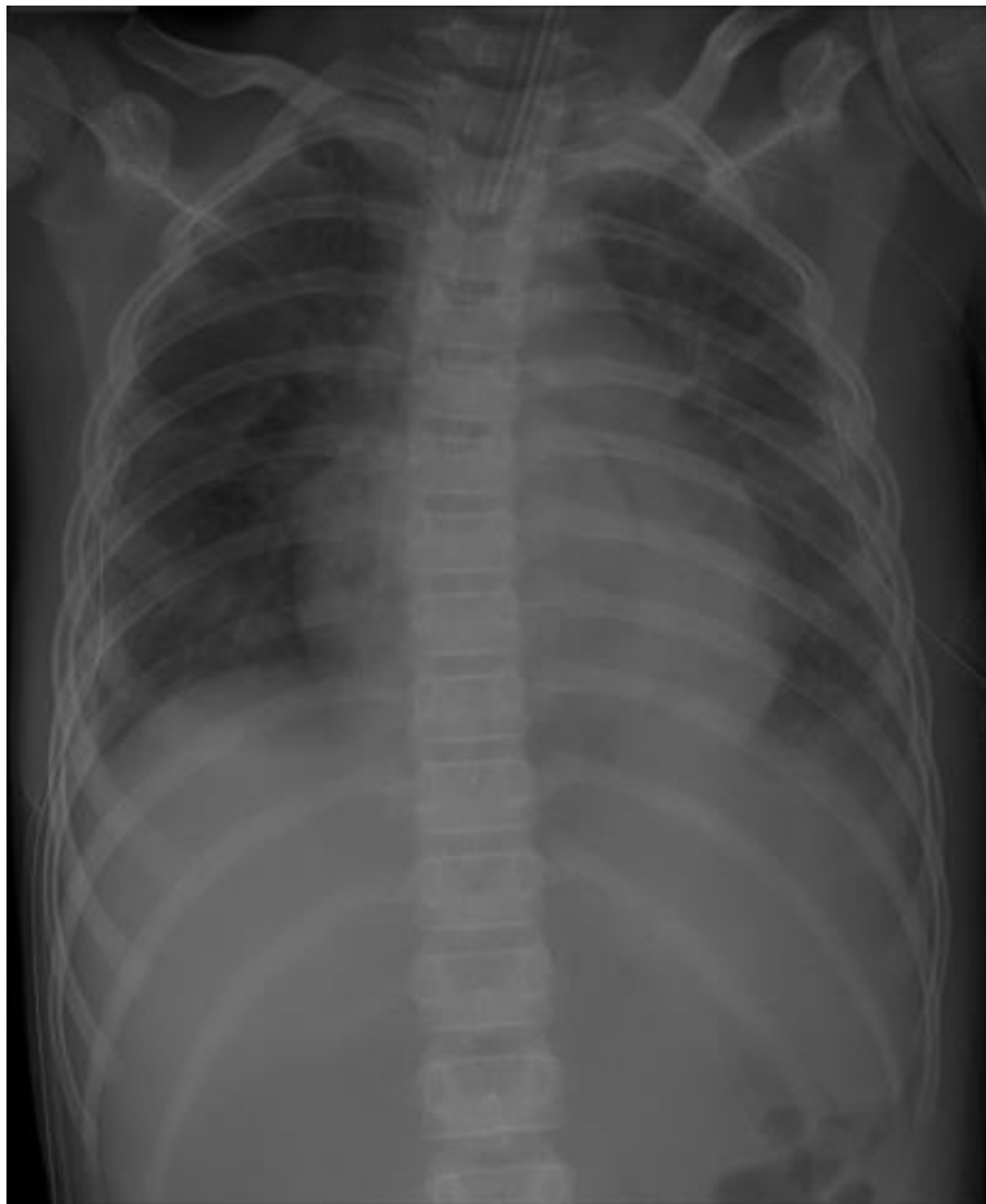


# Pljučnica

- vročina, kašelj,
- bolečine v prsnem košu, stokanje
- praviloma levkocitoza (pogosto  $>25$ )

Arch Dis Child 2010; 95: 209-12

- dg: rtg pc



# Pljučnica – antibiotično zdravljenje

- visok odmerek amoksicilina per os je enako učinkovit kot ampi parenteralno (za težko P)<sup>1</sup>
- standardni amoksicilin per os ni slabši od penG iv za zunajbolnišnično pljučnico <sup>2</sup>
- antibiotik: **<4 ure**
  - penV 200.000 IE/d :3, amoksicilin 50 mg/kg/d :3
  - hospitaliziran: penG 200-250.000 IE/d : 4,  
alternativa amoksicilin/kk 100/20mg /d : 4
  - v EIT amoksicilin/kk 100/20 mg/kg/d : 4 + makrolid <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hazir et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. Lancet (2008) vol. 371 (9606) pp. 49-56. <sup>2</sup>Atkinson 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) vol. 62 (12) pp. 1102-6  
Čížman et al. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnici, 2007

# Pljučnica - zapleti



- empiem
  - amoksicilin/klavulanska k. 100/20
  - cefotaksim 150-200 mg/kg + klindamicin 30-40 mg/kg  
ali flukloksacilin 150-200 mg/kg /flukloks+genta
  - kirurško zdravljenje
- pljučni absces
  - amoksicilin/klavulanska kislina
  - cefotaksim (ceftriakson) + klinda/flukloksacilin
- 2->4 tedne (vsaj 5-7 dni afebrilen, nato per os)

# ZBP pri otrocih na IK 2003 vs. 2011

	2003	2011
Skupno število otrok	203 (52% dečkov)	259 (53% dečkov)
Povprečna starost (m)	57,5 ± 36,8	44 ± 34,3
Znaki okužbe spodnjih dihal	140 (69%)	150 (59%)
SpO <sub>2</sub> ≤ 92%	30 (15%)	18 (7%)
Febrilni ≥ 38° C		231 (89%)
Plevralna bolečina	68 (33%)	73 (29%), stokanje 15 (6%)
Dodatek kisika ob sprejemu	20 (10%)	4 (1,5%)
CRP ob sprejemu	139.5 ± 115.7 mg/L	155 ± 90 mg/L
L ob sprejemu	21.2 ± 10.5	21,5 ± 9,3
pomik (≥ 10% pal)	43%	25%

# Začetno antibiotično zdravljenje

ANTIBIOTIK	2003	2011 (259)
AMOKSICILIN + KLAVULANSKA	1 (0.5%)	48 (19%)
AZITROMICIN	26 (14%)	19 (7,5%)
<b>PENICILIN G</b>	<b>74 (40%)</b>	<b>171 (67%)</b>
KLARITROMICIN	8 (4%)	1 (že uveden)
CEFUROKSIM	63 (34%)	4 (1,6%)
CEFTRIAKSON	7 (4%) – ertapenem študija	1x (+ gentamicin - endokarditis)
CEFOTAKSIM		1x (+ vankomicin - iz KOOKITa)
KLINDAMICIN	1 (0.5%)	2 (0,8%)
AMOKSICILIN	3 (2%)	2 (0,8%)
DVOTIRNO	1 (0.5%)	4 (1,6%)

# Antibiotično zdravljenje

	2003	2011
Izključno per os	47/187 (25%)	24 (9%)
Začetno parenteralno	140/187 (75%)	231 (90%)
Menjava terapije	29 (14%)	20 (8%)
Povprečno trajanje parenteralnega zdravljenja	2 (0.5-23) dni	2,9 dni $\pm$ 3,5
Povprečno trajanje antibiotičnega zdravljenja	10 (3-42) dni	9 dni $\pm$ 4,3

## Etiologija

	2003	2011
Hemokultura odvzeta	171 (89%) → 7 pozitivnih (4%)	170 (66%) → 10 pozitivnih (6%)
Izolati hemokultur	→ <i>S. pneumoniae</i> 7 (4%)	→ <i>S. pneumoniae</i> 8 (3%) → <i>S. aureus</i> 1 → <i>S. salivarius</i> 1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	17 – 6 pozitivnih	31 (12%) → 15 poz. PCR → 1 poz. serol. = 6% vseh pljučnic
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	14 – 4 pozitivni	2x neg bris, 1x neg serol.

## Hospitalizacija

	2003 (203)	2011 (259)
Povprečno trajanje hospitalizacije	4.2 dni ± 3.5	3.0 dni ± 3.4
Premeščeni v EIT	6 (3%)	5 (1,9%)

# Akutno vnetje srednjega ušesa prepoznava



- anamneza
  - nenaden začetek
  - bolečina v ušesu (lahko + ali -)
- pregled
  - splošno: vročina, slabši sluh
  - otoskopsko: gnojen iztok z/brez perforacije  
napet, izbočen bobnič  
bule na bobniču  
pri pordelem bobniču - podajnost





# Antibiotično zdravljenje AVSU

- izbira amoksicilin 40-50 mg/kg/dan : 3
- ali penicilin V 130-150.000 IE/kg/dan : 3
- če po 3 d ni izboljšanja → amoksicilin s klavulansko kislino
- alergija na amoksicilin:
  - midekamicin 40 mg/kg/dan : 3
  - klindamicin 30-40 mg/kg/dan : 3
  - TMP/SMX 4-8 mg/kg/dan : 2

# Če ni izboljšanja

- miringotomija – usmerjeno zdravljenje
- amoksisicilin (+klav k) 90 mg/kg/dan : 2
- amoksisicilin s klavulansko kislino iv (120 mg/kg/dan : 4)
- *ceftriakson 50-75 mg/kg/dan : 1*

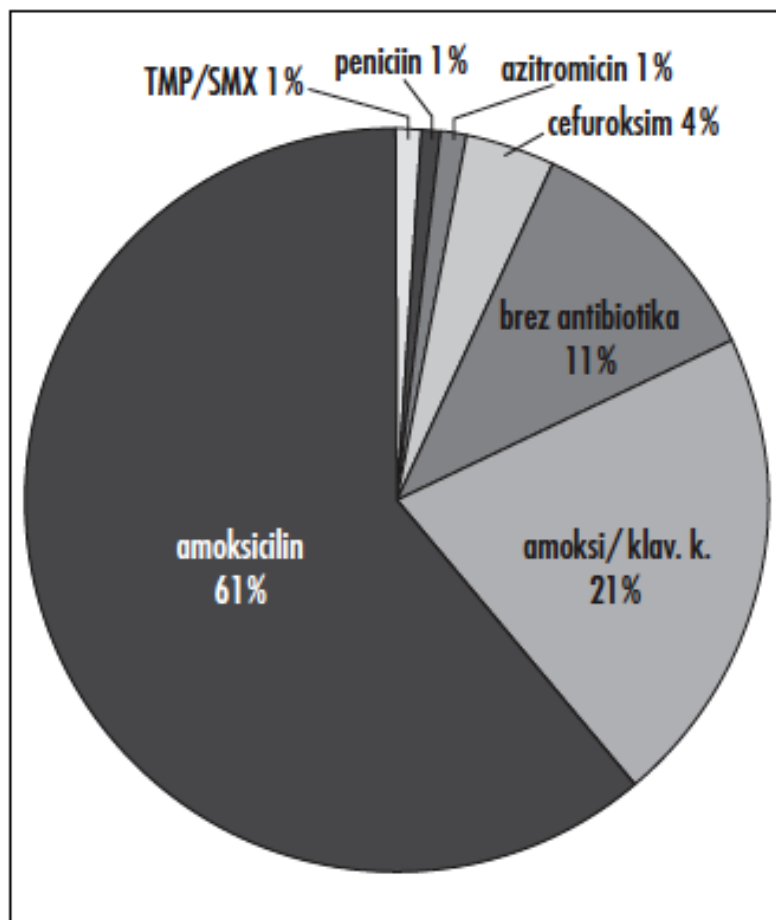
# Odloženo zdravljenje

- če dg ni jasna
- otrok, star 2 leti ali več
- nima splošnih znakov okužbe
- nima otoreje
- počakamo 48-72 h
  
- nikoli ne čakamo:
  - prirojene nepravilnosti v ORL področju
  - trisomija 21
  - prirojene/pridobljene motnje imunosti

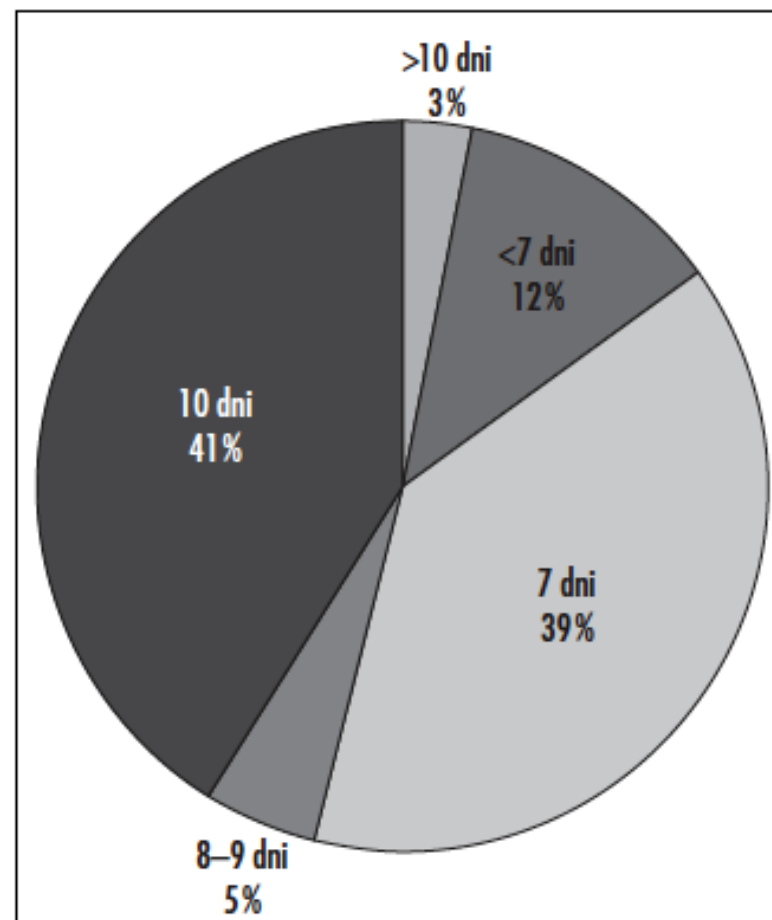
# AVSU & mastoiditis v letu 2011

- incidenca AVSU 444/1000 otrok < 5 let
- retrospektivna analiza 139 primerov AVSU na IK
- večina zdravljena atb (88%)
- etiologija:
  - 6 *S. pneumoniae* (3 PSSP, 3 PISP, 50% ery-R, TMP R)
  - 4 *H. influenzae* (2 bl+), vsi ery-S
- 20 epizod of AM (100% zvečanje)
- 50% zdravljeni konzervativno, 65% am/kl, 35 % cefotaksim
- 2008-12: 9 pnevmokoknih izolatov poslanih na IVZ na serotipizacijo:
  - 6 x 19F
  - po eden 14, 15C in 19A

# AVSU - zdravljenje



Slika 2. Antibiotično zdravljenje pri otrocih z akutnim vnetjem srednjega ušesa. amoksi/klav. k. – amoksicilin s klavulansko kislino, TMP/SMX – trimetoprim/sulfametoksazol.



Slika 3. Trajanje antibiotičnega zdravljenja pri otrocih z akutnim vnetjem srednjega ušesa.



# Diagnoza ABRS



- moten izcedek iz (pretežno ene) nosnice, ob tem gnoj v *cavum nasi*
  - huda lokalna bolečina (enostranska)
  - povišana telesna temperatura
  - povišana vrednost SR ali CRP
  - poslabšanje stanja po blažjem začetku bolezni
- vsaj 3 kriteriji
- simptomi in znaki vztrajajo  $\geq 10$  dni brez znakov okrevanja
  - začetek s hudimi simptomi ali znaki,  $T \geq 39^{\circ}$  C in gnojnim izcedkom ali bolečino obrza, ki traja 3-4 dni
  - poslabšanje težav s ponovno vročino, glavobolom ali stopnjevanje izcedka po 5-6 dneh težav, ki so se že začele izboljševati
- vsaj 1 kriterij

Tabela 1. Antibiotično zdravljenje akutnega bakterijskega sinusitisa pri otrocih. TMP – trimetoprim, TMP/SMX – trimetoprim sulfametoksazol.

Indikacija	Prva izbira	Druga izbira
Začetno izkustveno zdravljenje	amoksisilin 40–50 mg/kg/dan, razdeljeno v 3 odmerke	amoksisilin s klavulansko kislino, 40–50 mg/kg/dan
Alergija na betalaktamske antibiotike	klidoksamicin 40 mg/kg/dan, razdeljeno v 3 odmerke, pri $\geq 8$ let doksiciklin 4,4 mg/kg/dan, razdeljeno v 2 odmerka	TMP/SMX, 6–8 mg/kg/dan TMP, razdeljeno v 2 odmerka
Zaplet – periorbitalni celulitis	amoksisilin s klavulansko kislino 120 mg/kg/dan i. v., razdeljeno v 4 odmerke	

Trajanje zdravljenja pri otrocih 10 (-14) dni

# Sklep

- pnevmokok je najpomembnejši povzročitelj invazivnih in neinvazivnih okužb pri otrocih
- težave pri prepoznavi okužb, mikrobiološka potrditev pogosto umanjka
- betalaktamski antibiotiki so učinkoviti – penicilini pri nemeningitisnih okužbah in cefalosporini 3. generacije pri meningitisu
- cepljenje bo zmanjšalo breme pnevmokoknih okužb