

INVAZIVNA PNEUMOKOKNA BOLEST U DJECE

GORAN TEŠOVIĆ¹, MARIJA GUŽVINEC², ARIJANA TAMBIĆ-ANDRAŠEVIĆ³

Invazivna pneumokokna bolest (IPB) predstavlja jedan od najznačajnijih javnozdravstvenih problema u dječjoj dobi. Većina slučajeva IPB prouzročeno je sojevima koji pripadaju ograničenom broju serotipova. Pneumokokno konjugirano cjepivo (eng. pneumococcal conjugate vaccine, PCV) predstavlja novu mogućnost u smanjenju incidencije pneumokoknih bolesti, osobito IPB u djece. Univerzalno cijepljenje dojenčadi primjenom PCV dovodi do značajne redukcije incidencije IPB te određenog smanjenja pobola od upale pluća i akutne upale srednjega uha (eng. acute otitis media, AOM) među cijepljenima. Primjena PCV uzrokuje i pad incidencije pneumokoknih bolesti među odraslim osobama koje nisu cijepljene, a što je prvenstveno posljedica smanjenja postotka nazofaringealnog kliconoštva do kojeg dovodi PCV. Iako povećanu sklonost obolijevanju od pneumokoknih bolesti imaju osobe koja pripadaju određenim rizičnim skupinama, univerzalno cijepljenje dojenčadi predstavlja najbolju opciju za smanjenje incidencije IPB. Namjera ovoga rada je opisati osobitosti IPB u djece te prikazati podatke o seroepidemiologiji IPB u djece u Hrvatskoj.

Deskriptori: INVAZIVNA PNEUMOKOKNA BOLEST, STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, SEROEPIDEMIOLOGIJA, PNEUMOKOKNO KONJUGIRANO CJEPIVO

UVOD

Streptococcus pneumoniae - pneumokok, najznačajniji je bakterijski patogen u djece mlađe od 5 godina. Pneumokok često kolonizira nosnu sluznicu djece i odraslih, osobito tijekom zimskih mjeseci. Do 70% djece koja pohađaju kolektiv, tijekom hladnijega dijela godine može biti kolonizirano pneumokokom. S čovjeka na čovjeka, pneumokok se prenosi kapljičnim putem pa je postotak kolonizacije i broj pneumokoknih infekcija najveći u male djece koja tijekom zimskih mjeseci, u većem broju, borave unutar zatvorenih prostora (jaslice, vrtići) (1). Na osnovi razlike u građi polisaha-

ridne kapsule pneumokoki se međusobno razlikuju, i upravo se na temelju tih razlika mogu razvrstati u preko 90 različitih serotipova. Iako je broj pneumokoknih serotipova vrlo velik, relativno mali broj serotipova (manje od 10) izaziva oko 90% infekcija u čovjeka (1).

Pneumokok u ljudi izaziva čitav niz različitih bolesti. Među pneumokoknim bolestima značajno su češće tzv. *neinvazivne bolesti*, od kojih su u djece najčešće upala srednjega uha (eng. acute otitis media, AOM), upala pluća, a u starije djece i sinusitis. Tijekom prve tri godine života više od 60% djece preboli barem jednu epizodu AOM, a oko 30% tri i više. Pneumokokni otitis najčešći je od svih bakterijskih AOM i na njega otpada više od trećine svih upala srednjega uha. Upravo pneumokok izaziva najteže upale srednjega uha, uključivo i purulentni AOM (1, 2).

Osim upala dišnog sustava, pneumokok može izazvati i tzv. *invazivne bolesti*. Polisaharidna kapsula osnova je invazijskog potencijala bakterije, tj. omogućava joj da lakše izazove infekciju u čovjeku i izbjegne obrambenim mehanizmima domaćina, osobito fagocitozi,

koja je ključna u obrani od bakterijskih patogena. Invazivne pneumokokne bolesti (IPB) karakterizirane su prodorom pneumokoka sa sluznice dišnog sustava u krvni optok. Od svih IPB, u djece je najčešća tzv. *okultna bakterijemija*. Okultna bakterijemija karakterizirana je vrućicom, zimicom i katkad pravom tresavicom, a pri tome su najčešće prisutni simptomi infekcije dišnog sustava. U nemalog broja djece, okultna bakterijemija prolazi spontano i bez liječenja antibioticima, no u nekih može posljedičiti zasijavanjem drugih mjesta u tijelu pneumokokom i tako prouzročiti bakterijsku upalu moždanih ovojnica (*gnojni meningitis*), zglobova (*artritis*) ili potrbušnice (*peritonitis*). U oko 20% bolesnika s upalom pluća, također nastaje prodor bakterija u krv. Ovakve oblike pneumonije nazivamo *bakterijemičnim pneumonijama* (3-8).

Postoje značajne razlike u incidenciji IPB u različitim krajevima Svijeta. Incidencija IPB najviša je u populaciji Sjeverne Amerike, gdje je prije uvođenja aktivne imunizacije, među djecom mlađom od dvije godine iznosila 188 slučajeva IPB na 100000 djece godišnje. U

¹Zavod za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, Katedra za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

²Zavod za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

³Zavod za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Katedra za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Goran Tešović

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

E-mail: goran.tesovic@zg.htnet.hr

zapadnoeuropskim zemljama, incidencija IPB značajno je niža i iznosi od 30 do 90 oboljelih na 100000 djece mlađe od 2 godine godišnje. Bez obzira na značajne razlike u incidenciji, IPB je danas u svim krajevima svijeta najučestalija invazivna bakterijska bolest u male djece. Pneumokoknim bolestima, osobito teškim kliničkim slikama, naročito su skloni bolesnici koji pripadaju tzv. rizičnim skupinama. Među djecom to su bolesnici s prirodnim srčanim greškama, kroničnim bolestima pluća, bubrega i jetre, djeca u kojih je ugrađen kohlearni implantat ("umjetna pužnica") te djeca s prirodnim i stečenim imunodeficijencijama. (7, 9-11). U djece starije od pet godina, zbog razvoja prirodne imunosti prema pneumokoku, pneumokokne su infekcije značajno rjeđe. Pneumokok ponovno postaje značajni uzrok infekcija u starijih ljudi, osobito onih starijih od 65 godina, a osnovni je uzrok slabljenje prirodne imunosti prema pneumokoku, uzrokovan involucijskim procesima koji tijekom starenja zahvaćaju i imunološki sustav čovjeka. U starih ljudi osobito sklonost obolijevanju od teških oblika pneumokoknih bolesti pokazuju bolesnici s kroničnim bubrežnim i jetrenim bolestima, dijabetičari, alkoholičari, bolesnici s bolestima krvožilnoga sustava i oni s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću. (1, 3). Iako je sklonost obolijevanju od pneumokoknih bolesti među osobama s tzv. "poticajnim stanjima" povećana, od pneumokokne bolesti obolijevaju, dakako, i primarno zdravi pojedinci, a ova se tvrdnja osobito odnosi na djecu (12-14).

Narastajuća rezistencija među pneumokoknim izolatima, osobito prema penicilinu i makrolidima dodatno otežava liječenje pneumokoknih bolesti, ograničavajući raspoloživi izbor antimikrobnih sredstava. Osobit problem predstavlja liječenje pneumokoknog meningitisa, najtežeg kliničkog oblika IPB, koji završava smrtnim ishodom u oko 10% oboljele djece, a posljedici trajnim neurološkim posljedicama u oko 20% preživjelih (3, 5, 6, 8, 10-14). U Hrvatskoj je broj sojeva pneumokoka rezistentnih na penicilin relativno mali i ne prelazi 3%, ali je značajan broj sojeva u kojih je osjetljivost na penicilin smanjena, što

znači da za uspješno liječenje zahtijevaju primjenu viših doza uobičajenih antibiotika. Takvih sojeva u našoj populaciji ima oko 25%. Preko 25% pneumokoknih izolata u Hrvatskoj rezistentno je prema makrolidima (eritromicin, klaritromicin, azitromicin) (15, 16).

Iako je primjena antibiotika značajno promijenila ishod pneumokoknih bolesti, ona nije značajnije utjecala na incidenciju IPB. Primjena 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka (eng. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV) imalo je značajnog upliva na incidenciju pneumokokne bolesti u cijepljenih, no zahvaljujući činjenici da PPV nije imunogeno ni zaštitno u djece mlađe od 2 godine, ovo cjepivo nije imalo utjecaja na redukciju incidencije IPB u onoj populaciji u kojoj je ona najviša (1, 9, 10). Tek je otkriće konjugiranoga pneumokoknog cjepiva (eng. pneumococcal conjugate vaccine, PCV) omogućilo učinkovitu prevenciju pneumokokne bolesti, osobito IPB u male djece (10, 11, 17).

Pneumokokno konjugirano cjepivo

PCV je na tržištu dostupno posljednjih deset godina, a unatrag tri godine registrirano je i u Hrvatskoj. Krajem 2010. godine u Hrvatskoj je dostupno samo jedno PCV i to cjepivo Prevenar®, koje sadrži 7 različitih kapsularnih antigena pneumokoka koji su konjugirani na toksoid difterije (CRM 197) (17). Jedna doza (0,5 ml) cjepiva sadrži: pneumokokne polisaharide serotipa 4 (2 µg), serotipa 6B (4 µg), serotipa 9V (2 µg), serotipa 14 (2 µg), serotipa 18C (2 µg), serotipa 19F (2 µg) i serotipa 23F (2 µg) te proteinski nosač (oko 20 µg) (18). Cjepivo je izvorno razvijeno prvenstveno za sprječavanje IPB u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (11). U tim je zemljama 85% svih IPB uzrokovano serotipovima sadržanima u cjepivu, a spomenuti serotipovi uzrokuju i 83% slučajeva svih pneumokoknih meningitisa u SAD te su odgovorni za 81% infekcija uzrokovanih sojevima otpornima na penicilin (19). U studijama koje su istraživale seroepidemiologiju IPB u zemljama Europe, utvrđeno je da 7 pneumokoknih serotipova

sadržanih u cjepivu Prevenar® uzrokuju oko 74% slučajeva IPB u djece u Europi (7, 9-10). Ovakva, povoljna, seroepidemiološka situacija, opravdava uporabu cjepiva Prevenar® i u imunoprolifskim pneumokokne bolesti u Europi (10).

Osim što utječe na incidenciju IPB, PCV, za razliku od PPV, smanjuje i kolonizaciju nazofarinksa pneumokokom čime utječe na smanjenje prijenosa infekcije unutar populacije, a donekle smanjuje i pobol od AOM i upale pluća (10, 17, 20, 21). Već su prve studije učinkovitosti PCV nakon uvođenja cjepiva u imunizacijski program u SAD pokazale učinkovitost PCV u redukciji pobola od IPB. Pobol od IPB na kraju prve godine provođenja univerzalne aktivne imunizacije (2001.) u usporedbi s podacima iz 1998. i 1999. godine reduciran je za 69% (188 slučajeva IPB na 100000 prije uvođenja cijepjenja, u odnosu na 59 slučajeva na 100000 u prvoj godini cijepjenja). Kada se analizira udio cjepnih sojeva među uzročnicima IPB, nalazi se da je redukcija još značajnija i iznosi 78%. Uz to, primijećen je i pad incidencije IPB u ostatku populacije, među osobama koje nisu cijepjene s PCV. Redukcija pobola od IPB iznosila je od 8% za osobe starije od 40 do 64 godine, do 32% za osobe u dobnj skupini od 20 do 39 godina. Obzirom da sojevi smanjene osjetljivosti na penicilin najčešće pripadaju serotipovima sadržanim u PCV, ne iznenađuje podatak o padu incidencije IPB izazvane sojevima smanjene osjetljivosti na penicilin za 35% (22). Slične podatke o padu incidencije IPB iznosi i studija koja analizira učinkovitost primjene PCV kroz 4 sezone u državi New York, u kojoj je među populacijom cijepljenih došlo do 70%-tne redukcije u pobolu od IPB, dok je u populaciji odraslih necijepjenih osoba dobne skupine 18 do 49 godina iznosila čak 42% (23). Iako je učinkovitost PCV na smanjenje pobola od AOM značajno manja u odnosu na smanjenje incidencije IPB, među cijepjenom djecom smanjen je broj posjeta liječniku zbog dijagnoze AOM za 7,8%, kao i upotreba antibiotika za 5,4. Također je smanjen i rizik recidivirajućega otitisa; tako je među djecom s tri posjete liječniku radi recidivirajuće upale srednjega uha, postignuta redukcija od 10%, dok je u onih s 10 posjeta,

Tablica 1.
Incidencija invazivne pneumokokne bolesti u hrvatske djece mlađe od 14 godina u godinama 2001., 2005. i 2006.

Table 1
The incidence of invasive pneumococcal disease in Croatian children younger than 14 years in years 2001, 2005 and 2006

Godina	Dob (godine)	Procijenjena populacija	Incidencija IPB	95% CI
2001.	<2	38948	33,9	19,7-58,4
	2-5	69045	11,8	5,9-25,5
	5-14	232347	2,2	0,9-5,2
2005.	<2	40066	34,7	20,9-57,7
	2-5	66410	14,3	7,4-27,5
	5-14	241117	3,1	1,4-6,5
2006.	<2	47056	41,0	26,4-63,5
	2-5	66609	22,2	13,6-36,3
	5-14	240158	3,5	1,7-7,4
Ukupno	<2		36,8	27,7-48,9
	2-5		16,3	11,5-22,9
	5-14		2,9	1,8-4,6

redukcija iznosila čak 26%. Značajan je učinak postignut i na redukciji potrebe za postavljanjem ventilacijskih cjevčica (24%) (24). Iako su prvi rezultati učinkovitosti PCV na obolijevanje od upale pluća bili relativno skromni i ukazivali da se najveća redukcija pobola od upale pluća među cijepjenima postiže u prvoj godini života (32,2%), dok nakon navršene dvije godine života iznosi samo 9,1%, najnoviji podaci ukazuju da sustavno cijepjenje PCV-om dovodi do značajne redukcije pobola od upale pluća-potreba za hospitalizacijom djece mlađe od 2 godine oboljele od pneumonije smanjena je za oko 40% (25-26).

Seroepidemiologija IPB u djece u Hrvatskoj

O veličini problema IPB među hrvatskom djecom moglo se donedavno zaključivati tek na osnovu kliničkog iskustva i neformalnih izvještaja. Nedavno provedena studija kojom su analizirani pneumokokni izolati uzročnici IPB u djece mlađe od 14 godina u Hrvatskoj, prikupljeni kroz tri sezone (2001., 2005. i 2006.) iznijela je prve rezultate serotipizacije izolata iz primarno sterilnih materijala, njihovu antimikrobnu osjetljivosti

pova koji su uključeni u PCV, nalazi se da oni izazivaju gotovo tri četvrtine IPB (72,7%) u osoba mlađih od 14 godina u Hrvatskoj (27). Analiza zastupljenosti serotipova koji su uključeni u nova, u međuvremenu registrirana, iako još u Hrvatskoj nedostupna PCV (10PCV i 13PCV) pokazuje da bi ova cjepiva mogla prevenirati još veći broj IPB među Hrvatskom djecom (83%, odnosno 90%) (27).

I ovo istraživanje pokazuje da je problem rezistencije na penicilin u Hrvatskoj ograničen uglavnom na izolate smanjene osjetljivosti (MIK 0,1-1,0 mg/L), koji čine 20% svih izolata pneumokoka. Izolati s MIK-om višom od 2 mg/L u ovom istraživanju nisu pronađeni. Problem rezistencije na makrolide u Hrvatskoj, prema rezultatima ovoga istraživanja, u daljnjoj je ekspanziji-među izolatima iz 2005. i 2006. godine, 33,8% izoliranih sojeva rezistentno je na makrolide. Većina sojeva rezistentnih na makrolide (76%) pripada vakcinalnim serotipovima (14 i 6B) (27).

Noviji rezultati prikupljeni identičnom metodologijom kao i oni u prethodnome razdoblju, a koji se baziraju na analizi 128 pneumokoknih sojeva izoliranih iz primarno sterilnih mjesta u djece mlađe od 14 godina, pokazuju podjednaku razdiobu najčešćih kliničkih sindroma (86% bolesnika s dijagnozom bakterijemije/sepse, 11% bolesnika s bakterijemijom/pneumonijom i 3% bolesnika s bakterijskim meningitisom) (28). Među analiziranim sojevima, značajno je najveći broj izoliranih u djece mlađe od 2 godine - 57%. Distribucija serotipova doživjela je određene promjene u usporedbi s prethodnim razdobljem - veći je broj serotipova koji ne pripadaju tzv. vakcinalnim serotipovima, a u značajnom je porastu i incidencija bolesti koju uzrokuje serotip 19A (Tablica 2) (28).

Kada se analizira "pokrivenost" serotipova uzročnika IPD u razdoblju 2007.-2009. i uspoređi s prethodnim razdobljem, vidljivo je da razlike postoje, ali one nisu dosegnule razinu statističke značajnosti (Tablica 3) (28).

te pružila početnu osnovu za opravdanost promocije uporabe PCV u našoj zemlji (27). U spomenutoj studiji analizirali smo 100 izolata pneumokoka iz primarno sterilnih materijala prikupljenih iz raznih dijelova Hrvatske - u studiji su sudjelovali mikrobiološki laboratoriji koji obrađuju uzorke iz oko 50% hrvatske populacije (27). Procjenjujući incidenciju IPB među hrvatskom djecom, našli smo da je ona najviša među djecom mladom od 2 godine, i iznosi 36,8/100000 djece godišnje (95% CI 27,7-48,9). U djece dobi 2 do 5 godina incidencija IPB iznosi 16,3/100000 (95% CI 11,5-22,9), dok je u onih starijih od 5 godina incidencija IPB 2,9/100000 (95% CI 1,8-4,6) (Tablica 1) (27).

Najčešća klinička dijagnoza u naših je bolesnika okultna bakterijemija (74% bolesnika), dok su bakterijemijna pneumonija (12% bolesnika) i bakterijski meningitis (8% bolesnika) značajno rjeđe. Zanimljivo je napomenuti da je među oboljelima samo 4 bolesnika koji pripadaju nekoj od skupina s povećanim rizikom za obolijevanje od IPB (27).

Najzastupljeniji serotipovi su 14, 6B, 18 C i 23F, na koje otpada 67% izolata. Kada se analizira zastupljenost seroti-

Tablica 2.

Seroepidemiologija uzročnika invazivne pneumokokne bolesti u djece 0-14 godina u Hrvatskoj

Table 2
Seroepidemiology of invasive pneumococcal disease in Croatian children (0-14 years)

Razdoblje	2001./2005./2006.	2007.-2009.	
Serotip	Broj izolata (%)	Broj izolata (%)	P-vrijednost*
4	3 (3,0)	8 (6,3)	NS
6B	19 (19,0)	14 (10,9)	NS
9V	2 (2,0)	2 (1,6)	NS
14	22 (22,0)	29 (22,7)	NS
18C	13 (13,0)	10 (7,8)	NS
19F	1 (1,0)	4 (3,1)	NS
23F	13 (13,0)	13 (10,2)	NS
1	5 (5,0)	6 (4,7)	NS
5	0	0	
7F	3 (3,0)	7 (5,5)	NS
3	3 (3,0)	2 (1,6)	NS
6A	3 (3,0)	1 (0,8)	NS
19A	5 (5,0)	15 (11,7)	0,04
NV	8 (8,0)	17 (13,1)	NS
Total	100 (100,0)	128 (100,0)	

*Fisherov egzakti test
NS-statistički neznačajno

Zaključak

IPB u zemljama koje provode univerzalno cijepljenje dojenčadi protiv bolesti uzrokovane bakterijom Haemophilus influenzae tip B, predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem. Pojava učinkovitoga konjugiranog cjepiva omogućila je značajan utjecaj na smanjenje

incidencije IPB u male djece, za sada bez značajnijega porasta pobola od pneumokoknih serotipova koji nisu obuhvaćeni cjepivom (17). Prema dostupnim rezultatima Hrvatska se seroepidemiološki IPB uklapa u europski prosjek, što opravdava promociju uporabe PCV i u Hrvatskoj. PCV je u Hrvatskoj dostupno posljednje tri godine, a namijenjeno je

prvenstveno zaštititi djece mlađe od dvije godine koja pripadaju rizičnim populacijama (kronične bolesti, prirođene srčane greške, otjecanje cerebrospinalne tekućine, kohlearni implantati). Cijepljenjem rizičnih skupina, međutim, ne može se postići značajniji pad pobola od IPB u dječjoj populaciji, već se zaštićuju samo pojedinci s pojačanim rizikom za razbolijevanje. Činjenica, koju prepoznaje i recentna seroepidemiološka studija provedena u Hrvatskoj, da od IPB ipak najviše obolijevaju djeca koja su prethodno zdrava, u povoljnoj seroepidemiološkoj situaciji, opravdava širu uporabu cjepiva, kao i daljnje napore da se PCV jednoga dana uključi u univerzalni program cijepljenja i u našoj zemlji. Iako je uporaba PCV u Hrvatskoj još skromna, i ne može se očekivati da primjena PCV ima upliva na promjenu distribucije serotipova koji uzrokuju IPB, kao što je to vidljivo u drugim zemljama, do promjene je došlo, a najznačajniji je porast učestalosti invazivne bolesti uzrokovane serotipom 19A (28). Novo registrirana cjepiva (10-valentno i 13-valentno), prema našim bi rezultatima mogla prevenirati još značajnije veći broj IPB među djecom u Hrvatskoj (27-30).

LITERATURA

- Kuzman I. Streptococcus pneumoniae. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija. 1. izd. Zagreb: Profil; 2006; 579-88.
- Božinović D. Otitis media i mastoiditis. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija. 1. izd. Zagreb: Profil; 2006; 149-53.
- Bogaert D, de Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis 2004; 4: 144-54.
- Zisis NP, Syrinopoulou V, Kafetzis D, Daikos GL, Tsilimingaki A, Galanakis E et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae causing invasive infections and acute otitis media in children. Eur J Pediatr 2004; 163: 364-8.
- Farha T, Thomson AH. The burden of pneumonia in children in the developed world. Pediatr Respir Rev 2005; 6: 76-82.
- Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS et al. Six-year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 141-7.

Tablica 3.

Pokrivenost uzročnika invazivne pneumokokne bolesti u hrvatske djece aktualno registriranim konjugiranim pneumokoknim cjepivima

Table 3
Analysis of vaccinal coverage of pneumococcal serotypes that caused invasive pneumococcal disease by conjugate vaccines registered in Croatia

	2001./06.	2007./09.	
cjepivo	Broj izolata (%)	Broj izolata (%)	p-vrijednost*
7 PCV	72 (72,0)	82 (64,1)	0,11 (NS)
10 PCV	83 (83,0)	95 (74,2)	0,32 (NS)
13 PCV	90 (90,0)	112 (87,5)	0,77 (NS)

*Fisherov egzakti test
NS-statistički neznačajno

- Pineda V, Fontanals D, Larramona H, Domingo M, Anton J, Segura F. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in children in an area of Barcelona, Spain. Acta Paediatr 2002; 91: 1251-6.
- McIntosh ED. Treatment and prevention strategies to combat pediatric pneumococcal meningitis. Expert Rev Anti Infect Ther 2005; 5: 739-50.
- Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Rossi PG, Borgia P. Streptococcus pneumoniae in Western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years of life. Lancet Infect Dis 2006; 6: 405-10.
- Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines - a European perspective. Int J Med Microbiol 2004; 294: 277-94.
- Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C 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: 1729-35.
- Perez A, Sala P, Gimenez M, Sierra M, Esteve A, Alonso A et al. Pneumococcal bacteremia in children: an 8-year review in two hospitals in Barcelona. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 677-81.
- Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. JAMA 1992; 268: 3323-7.
- Laurichesse H, Romaszko JP, Nguyen LT, Souweine B, Poirier V, Guélon D et al. Clinical characteristics and outcome of patients with invasive pneumococcal disease, Puy-de-Dôme, France, 1994-1998. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 299-308.
- Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-de-Lomas J, Doern GV. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella Catarrhalis and

group A β -haemolytic streptococci in 2002-2003. Results of the multinational GRASP surveillance program. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 148-56.

- Čižman M, Beović B, Krcmery V, Baršić B, Tamm E, Ludwig E et al. Antibiotic policies in Central Eastern Europe. Int J Antimicrob Agents 2004; 24: 1-6.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunisation-WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82: 93-104.
- Tešović G. Kliničko farmakološko mišljenje za cjepivo protiv Streptococcus pneumoniae saharidno, konjugirano i adsorbirano (Prevenar®). Zagreb, 2006.
- Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae infections among preschool children in the United States, 1978-1994: Implications for development of a conjugate vaccine. J Infect Dis 1995; 171: 885-9.
- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 10-16.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S i sur. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 810-5.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J i sur. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Eng J Med 2003; 348 (18): 1737-46.
- Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AJ, Yeoman E, Cheddie M, Rubin LG. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza like-illness on invasive pneumococcal infections in children and adults. Ped Infect Dis J 2005; 24: 10-16.

- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 10-16.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S i sur. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 810-5.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet 2007; 369: 1179-86.
- Gužvinec M, Tešović G, Tambić-Andrašević A, Židovec-Lepej S, Trošelj Vukić B, Begovac J. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Croatian children. Med Sci Monit 2008; 14 (12): 59-64.
- Tešović G, Gužvinec M, Tambić-Andrašević A. Neobjavljeni podaci.
- Williams SR, Mernagh PJ, Lee MH, Tan JT. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Australian children after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Med J Aust 2011; 194: 116-20.
- Hanage WP, Finkelstein JA, Huang SS, i sur. Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. Epidemics 2010; 2; 80-4.

Summary

INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE IN CHILDREN

G. Tešović, M. Gužvinec, A. Tambić-Andrašević

Invasive pneumococcal disease (IPD) is one of the most important public health issues in pediatric age. The majority of all IPD cases is caused by limited number of different serotypes. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) pose a new possibility in reducing the incidence of pneumococcal infections in childhood, especially IPDs. Universal immunization with PCV significantly reduce the incidence of IPD among infants and toddlers and also reduce the incidence of noninvasive forms of disease, like acute otitis media (AOM) and pneumonia. Universal PCV vaccination of children resulted not only in reduction of IPD cases among children but also among adult and elderly people living in community. Decrease in pneumococcal diseases incidence in nonimmunized adults is probably consequence of nasopharyngeal pneumococcal carriage reduction among vaccinees. Although the incidence of IPD is especially high among certain risk populations (humoral immunodeficiencies, splenectomized people, sickle cell disease), exclusive immunization of high risk groups doesn't reduce the incidence of IPD significantly. Only universal vaccination of all infants could significantly decrease the IPD morbidity in childhood. The purpose of this paper is to describe the characteristics of IPD in children as well as to present the data on seroepidemiology of IPD in Croatian children.

Descriptors: INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE, STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, SEROEPIDEMIOLOGY, PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE