

KLINIČKA SLIKA INVAZIVNE PNEUMOKOKNE BOLESTI U DJECE

LEO MARKOVINOVIĆ*

Invazivna pneumokokna bolest čest je razlog hospitalizacije djece u Hrvatskoj i u svijetu. Najčešći oblici invazivne pneumokokne bolesti su bakterijemija i gnojni meningitis. Iako je pneumokokna bakterijemija potencijalno samoizlječiva bolest, neliječena nosi relativno velik rizik ozbiljnih komplikacija (gnojni meningitis, teška sepsa, smrt). Cilj rada bio je utvrditi učestalost pneumokokne bakterijemije u Hrvatskoj prije uvođenja rutinskog cijepljenja konjugiranim cjepivom te prikazati kliničke slike djece s dokazanom pneumokoknom bakterijemijom, usporediti ih s podacima iz literature te preporučiti pristup djetetu sa sumnjom na pneumokoknu invazivnu bolest. U istraživanje su uključena djeca s dijagnozom pneumokokne bakterijemije hospitalizirana u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu u razdoblju 1999.-2010. godine te djeca liječena u Dnevnoj bolnici u razdoblju 2004.-2010. godine. Naši bolesnici imali su uobičajene kliničke slike. U Hrvatskoj zbog sporadičnog cijepljenja nije došlo do smanjenja incidencije pneumokoknih infekcija. Na pneumokoknu invazivnu bolest treba posumnjati u djece koja su se naglo razboljela s visokom vrućicom i visokom leukocitozom. Djeca srednje teškog i težeg općeg stanja trebaju se hospitalizirati, adekvatno obraditi (hemokultura, RTG pluća +/- lumbalna punkcija) i započeti parenteralno antimikrobno liječenje. Lakše bolesna djeca mogu se liječiti ambulantno odnosno putem dnevne bolnice. Lijek izbora za inicijalno liječenje težih pneumokoknih infekcija danas u Hrvatskoj je ceftriakson, a antibiotik izbora za inicijalno empirijsko liječenje per os je amoksicilin u dozi 80-100 mg/kg/dan u 3 doze.

Deskriptori: PNEUMOKOK (STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE), BAKTERIJEMIJA, DJECA

UVOD

Invazivna pneumokokna bolest podrazumijeva izolaciju pneumokoka ili dokaz pneumokokne infekcije (antigena ili DNA) iz primarno sterilnih uzoraka (krv, likvor, zglobna tekućina, meka tkiva i dr). U djece je pneumokok najčešći uzročnik upale srednjeg uha, upale pluća ili paranazalnih sinusa. Ove infekcije mogu ostati lokalizirane, ali mogu biti praćene i bakterijemijom tako da točno odvajanje invazivne od neinvazivne bolesti klinički često nije moguće.

Najčešći oblici "primarne" invazivne pneumokokne bolesti su bakterijemija i gnojni meningitis. Osim navedenih, pneumokok može uzrokovati preseptalni

(periorbitalni) i orbitalni celulitis, artritis, endokarditis, peritonitis, infekcije mekih tkiva i hemolitičko-uremijski sindrom (1-5).

Pneumokok je čest ljudski komenzal, ali i potencijalni uzročnik po život opasne bolesti. Radi se o Gram-pozitivnom diplokoku s kapsulom. Prema kapsularnom polisaharidnom antigenu pneumokoki su podijeljeni u 90 serotipova. Neki pneumokoki imaju velik epidemijski potencijal i virulenciju, a neki manji (3, 6-8, 14, 19, 23).

Prvi susret djeteta s pneumokokom često završi kraćim ili duljim kliconoštvom bez kliničkih simptoma bolesti. U vrtićima je postotak kliconoša čak do 60%, u osnovnim školama oko 30%, a među odraslima 5-10%. Kolonizacija nazofarinksa može završiti i infekcijom, otitisom i/ili purulentnim nazofaringitisom i/ili konjunktivitisom. To se dešava u oko 15% djece, obično unutar 1 mjesec od kolonizacije. Pneumokokna infekcija češća je za vrijeme zimskih mjeseci iz

bar dva osnovna razloga. Prvi razlog je taj što su tada učestalije virusne respiratorne infekcije koje uzrokuju kihanje i kašalj te tako potiču kapljično širenje svih respiratornih patogena, kako virusa tako i bakterija. Drugi razlog je napućenost djece u vrtićima i školama što olakšava međusobni prijenos respiratornih sekreta (9-13).

Neke bolesti i stanja pogoduju pneumokoknoj infekciji, a osobito pneumokoknoj invazivnoj bolesti. To su: nedostatak ili oslabljena funkcija slezene, imunodeficijencija (na razini protutijela, komplementa i fagocita), šećerna bolest, oštećenje respiratorne sluznice zbog kroničnog opstruktivnog bronhitisa te izostanak dojenja u djece dojenačke dobi (2).

Neki puta teško je razlikovati radi li se o virusnom respiratornom kataru u djeteta koje je otprije kliconoša pneumokoka ili stvarnoj pneumokoknoj infekciji. Slična je situacija s otitisom ili sinusitisom. Objе dijagnoze temelje se na

*Klinika za infektivne bolesti
"Dr. Fran Mihaljević"

Adresa za dopisivanje:
Leo Markovinović, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti
"Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska 8
E-mail: fjuju@gmail.com

kliničkoj prosudbi bez jasnih razgraničavajućih testova. Kod upale srednjeg uha otoskopski nalaz izbočenog zamućenog i hiperemičnog bubnjića, nažalost, ne znači uvijek da se radi o gnojnoj infekciji srednjeg uha. Točna dijagnoza može se postaviti tek miringotomijom i mikrobiološkom obradom aspirata srednjeg uha. U prilog akutnoj bakterijskoj upali srednjeg uha govori naglo nastali neutješan plač u male djece s hunjavicom ili bez nje. Starije djetete samo javlja bol zahvaćenog uha. Kad se javi gnojan iscjedak iz uha govorimo o supurativnom otitisu. Perforacija bubnjića praćena je obično padom temperature i samoizlječenjem. Valja napomenuti da neki puta od početka bolesti do perforacije bubnjića može proći manje od 24 h (14-18).

Za sinusitis govore edem kapaka i gnojni iscjedak iz nosa koji traje dulje od 7 dana. RTG sinusa u predškolske djece nema nikakvog dijagnostičkog značenja. Širenjem gnoja iz etmoidnog sinusa prema orbiti može nastati preseptalni ili periorbitalni celulitis. On se očituje edemom i crvenilom kapka zahvaćenog oka uz uredne reakcije na svjetlo i pokretljivost bulbusa. U težim slučajevima daljnjim širenjem infekcije može doći do prodora eksudata unutar orbite, prodora unutar konusa oka i zahvaćanja vidnog živca. To rezultira egzoftalmusom i unutarnjom i vanjskom oftalmoplegijom. Takvo stanje zahtijeva hitan kirurški zahvat (19-21).

Pneumonija je najčešće posljedica aspiracije gnojnog sekreta iz nazofarinksa iako može nastati i kao posljedica bakterijskog rasapa. Klinički se dokazuje RTG snimkom pluća. Upalu pluća obično prate visoka vrućica, visoki upalni parametri i respiratorni simptomi, prvenstveno kašalj, a u težih pneumonija sa zahvaćanjem pleure i dispneja te bol u prsima (22, 23).

Pneumokokna bakterijemija je znatno rjeđa od "neinvazivne" pneumokokne bolesti - otprilike 1000 puta rjeđa od otitisa i rinosinusitisa, a 10-100 puta rjeđa od pneumonije. Unatoč tome, čest je uzrok morbiditeta i hospitalizacije u djece. Okultnom bakterijemijom nazivamo febrilnu bolest s izolacijom pneumokoka iz hemokulture bez jasnog isho-

dišta infekcije (otitis, pneumonija). Ona je najčešća u djece mlađe od 3 godine. Pneumokokna bakterijemija ima samoizlječivi tijek u 90% djece. Perzistirajuća bakterijemija češća je u djece mlađe od 20 mjeseci, one koja imaju višu tjelesnu temperaturu, više leukocite i u djece u koje nije započeto adekvatno antimikrobno liječenje (24-30).

Pneumokokni meningitis još je rjeđi oblik invazivne bolesti koji se očituje težim općim stanjem djeteta, poremećajem svijesti i pozitivnim meningealnim znakovima. U dječjoj dobi meningitis je najčešće posljedica bakterijemije, dok je u odrasloj dobi često posljedica neliječene upale srednjeg uha (otogeni gnojni meningitis). I u djece i u odraslih može nastati kao posljedica traume glave s posljedičnim trajnim ili povremenim istjecanjem likvora. Predispoziciju za meningitis predstavljaju i asplenija, HIV-infekcija te kohlearni implantat (31-34).

Zlatni standard za dijagnozu invazivne pneumokokne bolesti je hemokultura odnosno izolacija pneumokoka iz primarno sterilnih uzoraka-likvora, pleuralne tekućine, zglobove tekućine i slično. Osjetljivost hemokulture je oko 10%. Iz kliničke prakse znamo da su brojna djece hospitalizirana i liječena zbog sumnje na pneumokoknu bakterijemiju, ali je samo u rijetkih pneumokok i dokazan. Razlog slaboj osjetljivosti hemokulture može biti mala količina uzročnika koji ulaze u krv i tranzitorni karakter bakterijemije. Ulaskom pneumokoka u krvnu struju aktivira se imunološki sustav domaćina i to prije svega urođeni imunitet tj. onaj posredovan komplementom i fagocitima. On brzo uklanja pneumokoke iz krvne struje i oni postaju nedetektibilni. Ukoliko u krvnu struju uđe veća količina pneumokoka iz nekog primarnog žarišta odnosno ukoliko oni u krvnu struju prodiru relativno kontinuirano, veća je mogućnost da se izoliraju u hemokulturi. Obično je to slučaj u težim oblicima bolesti, osobito u imunokompromitiranog domaćina. S obzirom na to da se u djece obično uzima samo jedan uzorak krvi za hemokulturu razumljiva je mala vjerojatnost izolacije pneumokoka.

Da bi se izbjegla slaba osjetljivost hemokulture razvijeni su neki moder-

niji testovi za dokaz pneumokoknog antigena odnosno pneumokokne DNA. Imunokromatografska metoda dokazivanja pneumokoknog antigena u likvoru pokazala se odličnom i njome se često služimo u svakodnevnoj praksi, osobito kad je u bolesnika već započeto antimikrobno liječenje. Dokaz pneumokoknog antigena u urinu ima slabu specifičnost, jer su u kliconoša česti lažno pozitivni rezultati. Mnogo se nade polagalo u molekularne metode, osobito u lančanu reakciju polimeraze (engl. polymerase chain reaction, PCR), no ova metoda ima slabu osjetljivost, prema našim iskustvima slabiju i od hemokulture (35, 36).

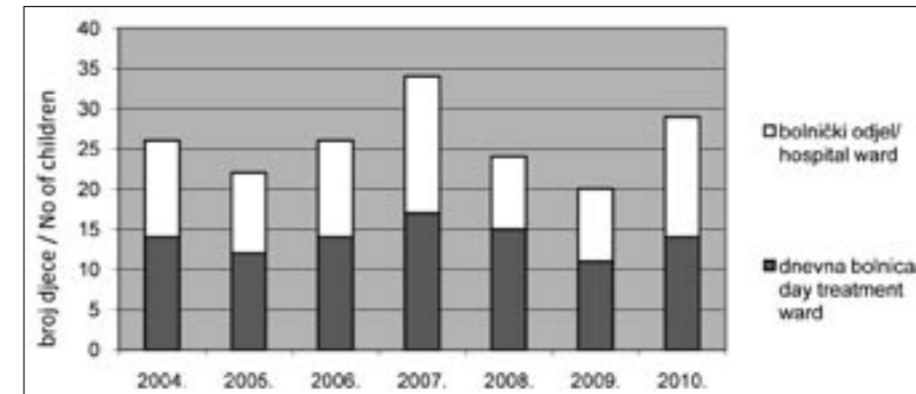
Prema tome možemo zaključiti da se za pristup bolesniku sa sumnjom na pneumokoknu bolest i dalje moramo ravnati uglavnom prema nekim kliničkim i laboratorijskim podacima i to poglavito prema broju leukocita, C-reaktivnom proteinu (CRP) i općem stanju djeteta (37).

Ispitanici i metode

Istraživanje je retrospektivno. Ispitanici su djeca s dijagnozom pneumokokne bakterijemije liječena u Zavodu za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, u razdoblju 1999.-2010. godine. Podatci su dobiveni retrogradno iz povijesti bolesti hospitalizirane djece. Njima su pridodana i djeca liječena u dnevnoj bolnici u razdoblju 2004.-2010. godine. Brojni epidemiološki, klinički i laboratorijski podaci uneseni su u bazu podataka koja je kreirana za potrebe ovog istraživanja (Microsoft Access 97).

Statističke metode

Za sve je varijable napravljena deskriptivna analiza pri čemu su rezultati na nominalnim varijablama prikazani u apsolutnim brojevima i postotcima pojedinih kategorija, dok su za kvantitativne varijable izračunate mjere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijan), odgovarajuće mjere disperzije (standardna devijacija i prvi i treći kvartil) te utvrđene minimalne i maksimalne vrijednosti. Sve su kvantitativne varijable podvrgnute testiranju na normalnosti



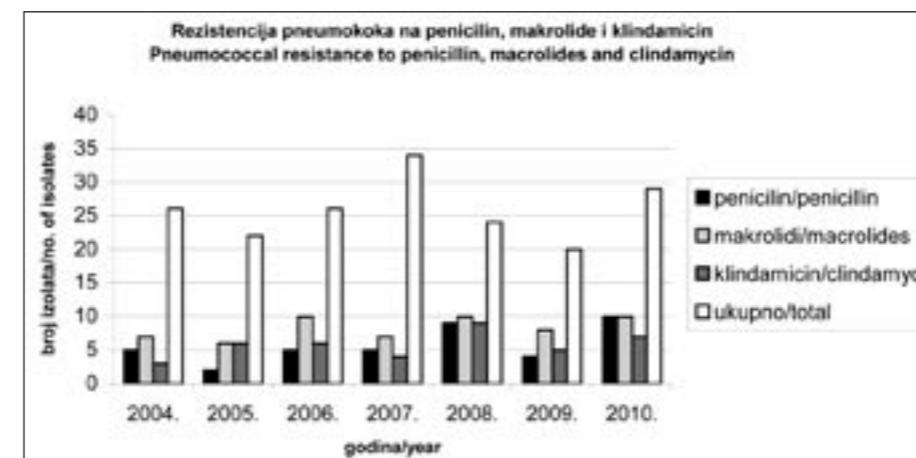
Slika 1. Djeca liječena zbog pneumokokne bakterijemije u dnevnoj bolnici (N=97) i na bolničkom odjelu (N=84) u razdoblju 2004.-2010. godine

Figure 1. Children treated for pneumococcal bacteremia in day treatment ward (N=97) and hospital ward (N=84) in the period from 2004 to 2010

distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom te su u skladu s rezultatima ovih testova u daljnjim analizama korišteni odgovarajući parametrijski testovi za normalno distribuirane varijable te neparametrijski za one koje odstupaju od normalne raspodjele. Za testiranje međusobne povezanosti kvantitativnih varijabli, u skladu s rezultatima K-S testova, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije (tzv. "rang korelacija"). Za utvrđivanje razlike u sedimentaciji eritrocita, CRP-u, leukocitima i općem stanju pri prijemu s obzirom na radiološki nalaz infiltrata s četiri kategorije korišteni su parametrijski test jednosmjerna analiza varijance

(ANOVA) i neparametrijski Kruskal-Wallisov test, dok je pri testiranju istih varijabli, ali sa spojenim kategorijama varijable radiološki nalaz infiltrata (pri čemu su bolesnici koji nemaju infiltrat pripojeni onima s mogućim infiltratom, dok su u drugu skupinu svrstani oni s infiltratom s i bez izljeva) korišteni parametrijski t-test za nezavisne uzorke i neparametrijski Mann-Whitney U test.

Svi su zaključci doneseni na razini rizika 5%. Obrada podataka napravljena je u programskom paketu SPSS (Statistical Package for Social Sciences) verzija 13 (SPSS Inc., Chicago IL).



Slika 2. Antimikrobna osjetljivost pneumokoka izoliranih iz hemokultura u djece s pneumokoknom bakterijemijom u razdoblju 2004.-2010. godine

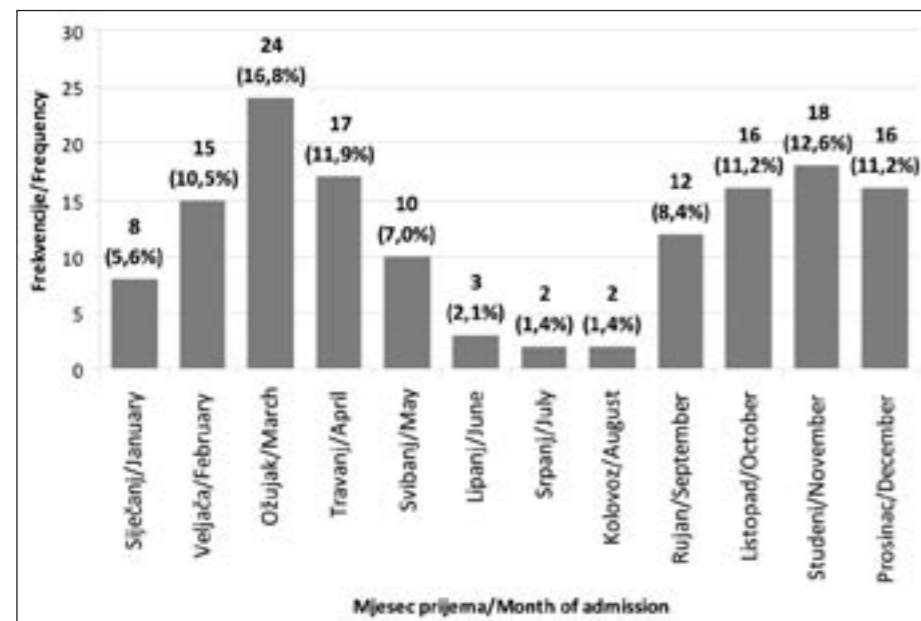
Figure 2. Antimicrobial susceptibility of pneumococcal isolates from blood cultures in children with pneumococcal bacteremia in the period from 2004 to 2010

Rezultati

Prije nego počnemo raspravu o pristupu djetetu sa sumnjom na invazivnu pneumokoknu infekciju, osvrnuo bih se na kliničke karakteristike bolesnika koji su hospitalizirani u našem Zavodu, na sva tri dječja odjela. Obradio sam razdoblje od 12 godina, 1999.-2010. godine. U navedenom razdoblju u našem Zavodu hospitalizirano je ukupno 143 djece s dokazanom pneumokoknom bakterijemijom. Preciznije podatke o bolesnicima liječenim u dnevnoj bolnici imamo samo za zadnjih sedam godina i za to vrijeme podjednak je broj djece liječen putem dnevne bolnice kao i klasičnom hospitalizacijom. Neka su djeca iz dnevne bolnice zaprimljena na odjel. Zbog brojnih promjena u računalnom sustavu tih godina, podatci iz dnevnih bolnica do 2004. godine većinom su zagubljeni ili nepotpuni pa ih nisam uvrstio u ovaj prikaz. Zadnjih 7 godina podatci su lako dostupni te smo za to razdoblje prikazali odnos broja hospitalizirane djece i djece liječene u dnevnoj bolnici (Slika 1). Podatci o antimikrobnoj osjetljivosti prikazani su na Slici 2.

Djeca su značajno više primana u hladnim mjesecima nego u toplim, s tim da sama "hladnoća" mjeseca ne korelira direktno sa brojem hospitalizirane djece. Očekivali bismo da će ih najviše biti u sezoni gripe-u prosincu, siječnju i veljači, no, ispalo je da ih je kroz 12 godina najviše bilo u ožujku (Slika 3).

Od ukupno 143 hospitalizirane djece 59% ih je bilo muškog spola. Medijan dobi bio je 18 mjeseci. Većina djece, njih 89%, imalo je neku koinfekciju, najčešće febrilni respiratorni katar odnosno nazofaringitis. Većina hospitalizirane djece na odjel su zaprimljena u prvim satima bolesti. Kad gledamo koliko je bolest trajala prije prijema u bolnicu vidimo da je medijan prijema u bolnicu 2. dan, što zapravo znači da su djeca zaprimljena drugog dana bolesti, a pri tome je u velikog broja djece bolest trajala manje od 24 h. Iz toga zaključujemo da je većina djece zaprimljena rano. Medijani nekih kliničkih i laboratorijskih parametara pri prijemu bili su sljedeći: medijan vrućice bio je 40°C, leukocita 27×10⁹/L, CRP-a 68 mg/L, a sedimentacije eritrocita 20/l. h.

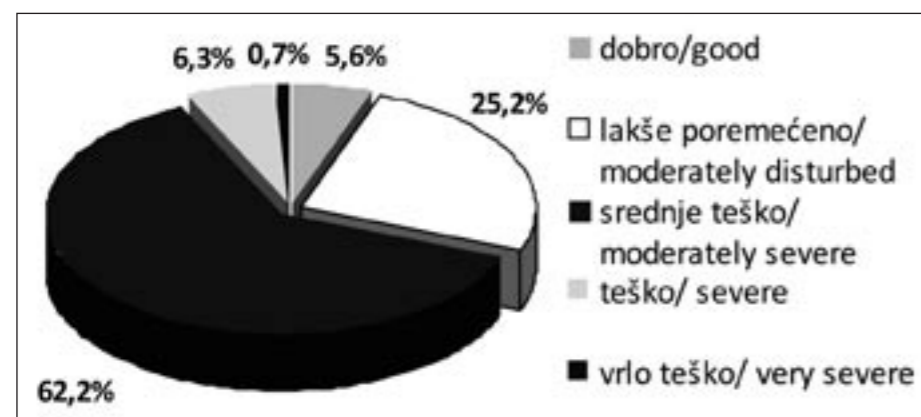


Slika 3.
Učestalost hospitalizacija djece s pneumokoknom bakterijemijom po mjesecima u razdoblju 1999.-2010. (N=143)

Figure 3
Monthly distribution of hospitalizations for pneumococcal bacteremia in children in the period from 1999 to 2010 (N=143)

Opće stanje pri prijemu u bolnicu bilo je ocijenjeno kao dobro u 5,6% djece, lakše poremećeno u 25,2%, kao srednje teško u 62,2% slučajeva, u 6,3% slučajeva kao teško, a u samo u jednog (0,7%) kao vrlo teško (Slika 4).

ziološka flora), a u ostalih su izolirane bakterije *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *BHS-A* i *S. aureus*. Gotovo u svih se izolirani pneumokok u nazofarinksu prema antibiogramu slagao s onim izoliranim iz krvi pa bismo prema tome mogli zaključiti da se radi o istom soju. Nažalost, sojevi iz nazofarinksa nisu serotipizirani pa istu tvrdnju ne možemo sa sigurnošću potvrditi. S obzirom na to da je u vrtičkoj dobi kliconoštvo 20-60%, sâm obri-



Slika 4.
Opće stanje djeteta s dokazanom pneumokonom bakterijemijom pri prijemu u bolnicu (N=143)

Figure 4
General condition of children with confirmed pneumococcal bacteremia on admission to hospital (N=143)

sak nazofarinksa nije od velikog značaja za dijagnostiku invazivne pneumokokne bolesti. Ipak, određena korelacija postoji, jer je među djecom s pneumokoknom bakterijemijom značajno viši udio onih s izolatom pneumokoka u nazofarinksu nego što bi to odgovaralo uobičajenoj distribuciji uzročnika koji obitavaju u nazofarinksu u vidu kliconoštva.

U 92 djece (64%) učinili smo lumbalnu punkciju, od toga je 8 djece (5,6%) imalo gnojni meningitis. U sve djece s pleocitozom 15-100 stanica u 3 mm³ likvora likvor je nakon kultivacije ostao sterilan, a uredna je bila i biokemijska analiza likvora. Indikacije za lumbalnu punkciju bile su težina općeg stanja djeteta, poremećaj svijesti, vrlo visoki upalni parametri i mlađa dob djeteta. Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost broja stanica u likvoru i CRP-a (ro = 0,281; p = 0,009) te broja stanica u likvoru i općeg stanja pri prijemu (ro = 0,279; p = 0,007). Jačina ovih povezanosti je slaba do umjerena. Dakle: što je veći CRP, veći je broj stanica u likvoru odnosno što je lošije stanje pri prijemu, to je veći broj stanica u likvoru. Između leukocita i broja stanica u likvoru nije utvrđena statistički značajna povezanost (p = 0,905).

Od ukupno 131 djeteta kojemu je učinjen RTG pluća njih 25 (19%) imalo je pneumonički infiltrat na plućima. Bolesnike smo inicijalno razvrstali na 4 skupine-one bez infiltrata, s mogućim infiltratom, s jasnim infiltratom te na one s infiltratom i pleuralnim izljevom. Radi lakše obrade podataka prve dvije skupine spojili smo u skupinu "bez infiltrata", a druge dvije u skupinu "s infiltratom".

S obzirom da je jedino broj leukocita distribuiran normalno, usporedili smo prosjeke dviju grupa s obzirom na nalaz RTG pluća koristeći parametrijski t-test za nezavisne uzorke, dok smo za ostale varijable koristili neparametrijski Mann-Whitney U test. T-testom nije utvrđena statistički značajna razlika u prosječnim leukocitima između ove dvije skupine (t = 0,099; df = 129; p = 0,921). Mann-Whitney U testovima također nisu utvrđene statistički značajne razlike u općem stanju pri prijemu, sedimentaciji eritrocita i CRP-u, iako treba naglasiti kako je CRP

na samom rubu statističke značajnosti uz rizik od 5%, odnosno, pristanemo li na nešto veći rizik od 5% možemo zaključiti kako postoji razlika u CRP-u, odnosno kako bolesnici s infiltratom ili infiltratom i izljevom imaju veći CRP od onih bez infiltrata ili s mogućim infiltratom (p = 0,051).

Učinjenom obradom našli smo dakle da pneumonički infiltrat granično korelira s nalazom CRP-a, prema tome visok CRP ima određenu malu prediktivnu vrijednost za nalaz infiltrata na RTG snimci pluća. Očekivali smo bolju povezanost ova dva parametra, jer je za očekivati da je za formiranje rendgenološki vidljivog infiltrata ipak potrebno neko vrijeme, kao što je neko vrijeme potrebno i za značajniji porast CRP-a.

Rasprava

Iz naših rezultata vidljivo je da je broj djece u koje smo dokazali pneumokok u hemokulturi kroz zadnjih 12 godina bio relativno konstantan i kretao se između 20-40 djece godišnje koja su bila liječena ili putem dnevne bolnice ili klasičnom hospitalizacijom. Većina djece imala je neku koinfekciju tako da je broj onih s tzv. okultnom bakterijemijom relativno mali. Treba naglasiti da djeca vrtičke dobi često plaču pri pregledu pa izgledaju kataralično iako zapravo nemaju respiratornih simptoma. Druga djeca, naprotiv, prema iskazu roditelja, šmrcaju i kašlju "konstantno" pa je teško razlučiti radi li se uistinu o novom simptomu u sklopu aktualne febrilne bolesti. Iz podataka o dobu godine pri prijemu vidimo da se djeca hospitaliziraju jednoliko tijekom cijele godine s iznimkom ljetnih

mjeseci. Prema tome možemo zaključiti da je napućenost u dječjim kolektivima znatno važnija za pojavu pneumokokne bolesti nego tzv. "hladni mjeseci". Naša djeca došla su na pregled vrlo rano u tijeku bolesti, bila su najčešće visokofebrilna i imala su vrlo visoke leukocite. Pneumokokna bakterijemija, dakle, uzrokuje visoku temperaturu i naglo pogoršanje djetetova stanja koje je glavni razlog zabrinutosti roditelja i razlog dolaska na pregled liječniku. Sedimentacija eritrocita i vrijednost C-reaktivnog proteina u ranoj fazi bolesti nisu pouzdani biljeg pneumokokne bakterijemije.

Na temelju dobivenih podataka i podataka iz literature predlažemo sljedeći pristup febrilnom djetetu sa sumnjom na pneumokoknu invazivnu bolest. U početku svako dijete, naravno, treba temeljito pregledati. Djecu možemo podijeliti pre-

Tablica 1.
Pristup febrilnom djetetu u dobi 3-36 mj. bez vodećeg simptoma

Table 1
Treatment approach to a febrile child 3-36 mo. of age with no leading symptom

OPĆE STANJE GENERAL CONDITION	OPĆE STANJE DOBRO GOOD GENERAL CONDITION				OPĆE STANJE LOŠE POOR GENERAL CONDITION				
VRUĆICA FEVER	<39°C				>39°C				BEZ OBZIRA REGARDLESS
LEUKOCITI LEUKOCYTES	<15×10 ⁹ /L		>15×10 ⁹ /L		<15×10 ⁹ /L		>15×10 ⁹ /L		KOMPLETNA EVALUACIJA SEPSE FULL SEPSIS WORKUP*
URIN URINE	B.O. NCS	PAT. ABN.	B.O. NCS	PAT. ABN.	B.O. NCS	PAT. ABN.	B.O. NCS	PAT. ABN.	
URINOKULTURA URINE CULTURE	NE NO	DA YES	NE NO	DA YES	NE NO	DA YES	NE NO	DA YES	CT +/- CL +/- AC
LJEČENJE THERAPY	S	CF	S ILI OR A	CF	S	CT ILI OR CF	CT ILI OR A	CT ILI OR CF	
KONTROLA CONTROL VISIT	PP	PD	PP	PD	PP	SD	SD ILI OR DB	SD ILI OR DB	HOSPITALIZACIJA HOSPITALIZATION

KRATICE/ABBREVIATIONS:

B.O.-bez osobitosti; NCS-not clinically significant; PAT.-patološki nalaz; ABN.-abnormal result; S-simptomatsko liječenje/symptomatic treatment
CF-Cefiksims 1×8 mg/kg/dan per os/Cefixime 1×8 mg/kg/day per os
A-Amoksicilin per os 80-100 mg/kg/dan u 3 doze/Amoxicillin per os 80-100 mg/kg/day in 3 doses
CT-Ceftriakson i.v./i.m. 1×50-75 mg/kg/dan/Ceftriaxone i.v./i.m. 1×50-75 mg/kg/day
CL-Kloksacilin i.v. 100-200 mg/kg/dan/Cloxacillin i.v. 100-200 mg/kg/day
AC-Aciklovir 30-60 mg/kg/dan/Acyclovir 30-60 mg/kg/day
PP-kontrola po potrebi/control visit as necessary
SD-sljedeći dan/the following day; DB-dnevna bolnica/day treatment; PD-po dogovoru/by appointment

*Napomena: Kompletna evaluacija sepsa uključuje: hemokulturu, urinokulturu, kompletnu krvnu sliku, CRP, biokemiju, koagulaciju, RTG pluća i lumbalnu punkciju.

*Note: Complete sepsis workup includes cultures of blood and urine, complete blood count, CRP, routine biochemistry, coagulation, chest X-ray and lumbar puncture.

ma kliničkom statusu grubo u tri skupine. U prvu skupinu stavili bismo onu djecu koja su febrilna do 39°C i dobrog su općeg stanja. Drugu skupinu činili bi oni koji su febrilni >39°C i izgledaju dobro. U treću skupinu svrstali bismo svu febrilnu djecu koja izgledaju loše ("toksično") bez obzira na visinu temperature. Treba reći da se radi o djeci koja nemaju jasan vodeći simptom bolesti odnosno jasno žarište infekcije (otitis, faringitis, pneumoniju, osp i sl.) (Tablica 1).

U prvoj skupini djece za inicijalnu evaluaciju bilo bi dostatno učiniti urin i krvnu sliku. Ukoliko nema značajnije leukocitoze i urin je uredan, možemo djecu otpustiti kući s preporukom kontrole u slučaju pogoršanja stanja djeteta. Djeca s blago povišenim leukocitima (15-20×10⁹/L), mogu se alternativno otpustiti na kućnu njegu sa simptomatskom terapijom s tim da sljedeći dan, a po potrebi i ranije, obvezno dođu na kontrolni pregled. Ukoliko postoji značajnija leukocitoza, a urin je uredan, dijete možemo otpustiti s peroralnom terapijom amoksicilinom 80-100 mg/kg/dan u 3 doze. U slučaju povraćanja, nepodnošenja sirupa, male dobi, nesuradljivih roditelja i slično, dijete se može inicijalno zaprimiti u dnevnu bolnicu, započeti parenteralno liječenje ceftriaksonom 1×50-75 mg/kg i.v. ili i.m. i preporučiti kontrolu ili nastavak liječenja amoksicilinom sljedećih 7-9 dana. Takva terapija bit će dostatna za tranzitornu pneumokoknu bakterijemiju ili infekciju BHS-A. Ukoliko se radi o tim infekcijama, većina djece postane afebrilna u roku sljedećih 24 h. Onoj djeci koja imaju patološki nalaz urina, treba uzeti urin za urinokulturu kateterom i započeti ili parenteralno liječenje ceftriaksonom ili peroralno liječenje cefiksikomom do nalaza urinokulture.

U drugoj skupini djece, onoj s vrućicom preko 39°C, treba također u početku učiniti urin i krvnu sliku. U slučaju urednog urina i niskih leukocita treba dijete otpustiti na kućnu njegu sa simptomatskom terapijom s tim da valja upozoriti roditelje ili skrbnike na što trebaju obratiti pažnju odnosno u kojem slučaju trebaju doći na kontrolu. Djeca s leukocitozom i patološkim urinom zahtijevaju parenteralno liječenje do nalaza urinokulture uz svakodnevnu kontrolu

do stabilizacije stanja. U djece s leukocitozom i urednim urinom valja učiniti otoskopski pregled, a po potrebi i RTG pluća, osobito ako bolest traje dulje od 24 h. Liječenje bi trebalo započeti ili ceftriaksonom 1×50 mg/kg i.v./i.m. ili peroralno amoksicilinom 80-100 mg/kg/dan u tri doze. Slijedi obvezno kontrola sljedeći dan, odnosno do afebriliteta. U one djece kod koje nije došlo do poboljšanja, osobito u one koja povraćaju ili su cirkulatorno nestabilna, valja misliti na infekciju CNS-a i po potrebi učiniti lumbalnu punkciju (naravno, ukoliko ne postoje kontraindikacije). Djeca koja su prethodno liječena peroralnim antibiotikom često imaju nespecifičnu sliku gnojnog meningitisa.

U treću skupinu djece, onu koja imaju "toksični izgled", ubrojili bismo djecu koja imaju neke ili sve od sljedećih karakteristika-neku razinu "odsutnosti" djeteta odnosno smanjenu komunikaciju s roditeljem/starateljem, iritabilnost/plačljivost, pospanost, sniženu motoričku aktivnost, hipotoniju, letargiju, hiper ili hipoventilaciju, hipotenziju, tahikardiju i znakove smanjene periferne perfuzije-hladna akra, marmorizaciju kože, produženo vrijeme kapilarne reperfuzije (>2 sekunde).

Ova djeca obvezno zahtijevaju hitnu hospitalizaciju bez obzira na uzrok njihovog stanja. Neki puta i relativno bezazlene virusne bolesti poput egzantema subitum, rotavirusne dijareje ili gripe mogu uzrokovati toksični izgled djeteta. No i takvu djecu treba hospitalizirati, ako ništa drugo, barem u dnevnu bolnicu. U dnevnoj bolnici može se, za vrijeme dok se čekaju osnovni hematološki i biokemijski nalazi, provesti antipireza i parenteralna rehidracija. Ukoliko se uistinu radi o blažim virusnim bolestima dijete će se u roku nekoliko sati oporaviti i onda se uz preporuke roditeljima može otpustiti na kućnu njegu.

U slučaju da se stanje djeteta ne popravlja, dijete treba hospitalizirati. Ako pak dođe do progresije bolesti, pogoršanja stanja svijesti ili kardiorespiratorne nedostatnosti, dijete treba zbrinuti u najbližoj jedinici intenzivnog liječenja. Zahtijeva li to transport u susjedni veći grad, djetetu se mora osigurati venski, a

po potrebi i dišni put i započeti antimikrobno liječenje (37-41).

Novorođenčad i dojenčad do 3 mjeseca starosti zahtijeva posebnu pažnju zbog bitno većeg rizika od sepse i gnojnog meningitisa. Pri tome se valja držati nekih smjernica kao što su npr. Rochesterski kriteriji za nizak rizik od sepse. Navedene smjernice uključuju *kliničke kriterije*-odsutnost težih i kroničnih bolesti u anamnezi, donošenost bez komplikacija u ranom perinatalnom periodu, uredan fizikalni status i dobro opće stanje djeteta. *Laboratorijski kriteriji* uključuju urednu krvnu sliku što se tiče ukupnog broja leukocita (5-15×10⁹/L) i apsolutnog broja neutrofila (<1,500×10⁹/L), uredan pregledni urin s manje od 10 leukocita u velikom vidnom polju i manje od 5 leukocita u stolici u velikom vidnom polju. Samo ona mala dojenčad koja ispunjavaju sve navedene kriterije i imaju adekvatne roditelje/staratelje, mogu se otpustiti na kućnu njegu uz obveznu kliničku kontrolu. Ukoliko nisu svi kriteriji ispunjeni dijete valja hospitalizirati i učiniti kompletnu obradu-krvnu sliku, hemokulturu, i urinokulturu, lumbalnu punkciju i RTG pluća te započeti empirijsko antimikrobno liječenje.

Osim medicinskih vrlo su važni i paramedicinski razlozi za hospitalizaciju, a to su: zabrinutost roditelja, loša socijalno-ekonomska situacija u obitelji, udaljenost mjesta stanovanja od ambulante/bolnice i slično. Pri otpuštanju febrilnog djeteta na kućnu njegu uvijek se valja uvjeriti da su roditelji u potpunosti razumjeli mogućće znakove pogoršanja stanja djeteta i da prema tome znaju kada bi se trebali hitno vratiti u ambulantu/bolnicu.

Ove preporuke ne odnose se samo na invazivnu pneumokoknu bolest nego i na svaku drugu ozbiljnu bakterijsku infekciju u dječjoj dobi.

Što se tiče liječenja pneumokokne bolesti mnogo stvari se promijenilo u zadnjih dvadesetak godina. Prije 10-20 godina lijek izbora za pneumokoknu invazivnu bolest bio je penicilin. Rezistencija na penicilin bila je vrlo rijetka pa se čak i pneumokokni meningitis mogao liječiti visokim dozama penicilina. No, ovo zlatno doba univerzalne osjetljivosti pne-

Tablica 2.
Preporučeno antimikrobno liječenje za pneumokokne infekcije u Hrvatskoj 2011. godine

Table 2
Recommended antimicrobial treatment for pneumococcal infections in Croatia 2011

	LIJEK I. IZBORA/ DRUG OF CHOICE	ALERGIJA NA PENICILIN/ PENICILLIN ALLERGY	ANAFILAKSIJA NA PENICILIN/ PENICILLIN ANAPHYLAXIS
			AZITROMICIN 1x10 mg/kg/ dan KLINDAMICIN 30-40 mg/kg/dan u 3-4 doze p.o. AZITHROMYCIN 1x10 mg/ kg/day CLINDAMYCIN 30-40 mg/kg/day in 3-4 doses p.o.
Streptococcus pneumoniae dobro osjetljiv na penicilin i makrolide	OTITIS SINUSITIS AMOKSICILIN 40-50 mg/kg/ dan u 3 doze AMOXICILLIN 40-50 mg/kg/ day in 3 doses	CEFUROKSIM 30-40 mg/kg/ dan u dvije doze CEFUROXIME 30-40 mg/kg/ day in two doses	KLINDAMICIN 30-40 mg/kg/dan u 3-4 doze i.v. VANKOMICIN 40 mg/kg/dan u 3-4 doze i.v. CLINDAMYCIN 30-40 mg/kg/day in 3-4 doses IV VACOMYCIN 40 mg/kg/day u 3-4 doses IV
Streptococcus pneumoniae good susceptibility to penicillin and macrolides	PNEUMONIJA (PERI)ORBITALNI CELULITIS BAKTERIJEMIIJA PNEUMONIA (PERI)ORBITAL CELULITIS BACTEREMIA	KRISTALNI PENICILIN CEFUROKSIM 100 mg/kg/dan u 3 doze i.v. CRYSTAL PENICILLIN CEFUROXIME 100 mg/kg/day in 3 doses IV	VANKOMICIN 60 mg/kg/dan u 4 doze i.v. MEROPENEM 120 mg/kg/dan u 3 doze i.v. VANCOMYCIN 60 mg/kg/day in 4 doses IV MEROPENEM 120 mg/kg/day in 3 doses IV
	MENINGITIS	CEFTRIAKSON 100 mg/kg i.v. u 2 doze CEFOTAKSIM 200- 300 mg/kg/dan u 3 doze i.v. CEFTRIAKSON 100 mg/kg IV in 2 doses CEFOTAXIME 200- 300 mg/kg/day in 3 doses IV	VANKOMICIN 60 mg/kg/dan u 4 doze i.v. MEROPENEM 120 mg/kg/dan u 3 doze i.v. VANCOMYCIN 60 mg/kg/day in 4 doses IV MEROPENEM 120 mg/kg/day in 3 doses IV
	OTITIS SINUSITIS	AMOKSICILIN 80-100 mg/kg/ dan u 3 doze AMOXICILLIN 80-100 mg/kg/ day in 3 doses	AZITROMICIN* 1x10 mg/kg/ dan KLINDAMICIN# 30-40 mg/kg/dan u 3-4 doze p.o. AZITHROMYCIN * 1x10 mg/kg/day CLINDAMYCIN# 30-40 mg/kg/day in 3-4 doses p.o.
Streptococcus pneumoniae smanjene osjetljivosti na penicilin	PNEUMONIJA (PRE)ORBITALNI CELULITIS BAKTERIJEMIIJA PNEUMONIA (PERI)ORBITAL CELULITIS BACTEREMIA	CEFTRIAKSON 1x50-75 mg/ kg i.v./i.m. CEFOTAKSIM 100 mg/kg/dan u 3 doze i.v. CEFTRIAKSON 1x50-75 mg/ kg IV/IM CEFOTAXIME 100 mg/kg/day in 3 doses IV	KLINDAMICIN# 30-40 mg/kg/dan u 3-4 doze i.v. VANKOMICIN 40 mg/kg/dan u 3-4 doze i.v. CLINDAMYCIN # 30-40 mg/kg/day in 3-4 doses IV VANCOMYCIN 40 mg/kg/day in 3-4 doses IV
Streptococcus pneumoniae reduced susceptibility to penicillin	MENINGITIS	CEFTRIAKSON 100 mg/kg i.v. u 2 doze ili CEFOTAKSIM 200-300 mg/kg/dan u 3 doze i.v. +/- VANKOMICIN 60 mg/kg/ dan u 4 doze i.v. CEFTRIAKSON 100 mg/kg IV in 2 doses OR CEFOTAXIM 200-300 mg/kg/day in 3 doses IV +/- VANCOMYCIN 60 mg/kg/day in 4 doses IV	VANKOMICIN 60 mg/kg/dan u 4 doze i.v. +/- RIFAMPICIN 20 mg/kg/dan u 2 doze VANCOMYCIN 60 mg/kg/day in 4 doses IV +/- RIFAMPICIN 20 mg/kg/day in 2 doses

*ukoliko je izolirani pneumokok osjetljiv na azitromicin/if pneumococcal isolate is susceptible to azithromycin
#ukoliko je izolirani pneumokok osjetljiv na klindamicin/if pneumococcal isolate is susceptible to clindamycin

umokoka na penicilin davno je prošlo. Danas se moramo suočiti s činjenicom da 20-40% pneumokoka nije osjetljivo na penicilin, a neki su i visokorezistentni. Rezistencija na makrolide i klindamicin kreće se isto u rasponu 20-40%.

Srećom, u Hrvatskoj još nije zabilježena rezistencija na cefotaksim i ceftriakson (42). Naše preporuke za liječenje najčešćih pneumokoknih infekcija prikazane su u Tablici 2.

Na kraju, valja reći sljedeću preporuku: empirijsko liječenje pneumokokne infekcije u Hrvatskoj danas treba započeti s pretpostavkom da je pneumokok neosjetljiv na penicilin. Dakle, upalu uha treba liječiti amoksicilinom u dvostrukoj

dozi (80-100 mg/kg/dan u 3 doze). Ostali oralni antibiotici su lijekovi drugog izbora, jer postoji veliki rizik od neuspjeha liječenja. Osobito je veliki rizik od neuspjeha liječenja u slučaju davanja oralnih cefalosporina treće generacije (cefiksime, ceftibuten), jer oni i u dobro osjetljivog pneumokoka imaju slabo djelovanje, a u rezistentnog nikakvo (43-50).

Zaključak

Pneumokokna invazivna bolest i dalje je čest razlog hospitalizacije u naše djece. U Hrvatskoj zbog sporadičnog cijepjenja nije došlo do smanjenja incidencije pneumokoknih infekcija. Na pneumokoknu invazivnu bolest treba posumnjati u djece koja su se naglo razboljela s visokom vrućicom i visokom leukocitozom. Djeca srednje teškog i težeg općeg stanja trebaju se hospitalizirati, adekvatno obraditi (hemokultura, RTG pluća +/- lumbalna punkcija) i započeti parenteralno antimikrobno liječenje. Lakše bolesna djeca mogu se liječiti ambulantno odnosno putem dnevne bolnice. Lijek izbora za inicijalno liječenje težih pneumokoknih infekcija danas u Hrvatskoj je ceftriakson, a antibiotik izbora za inicijalno empirijsko liječenje per os je amoksicilin u dozi 80-100 mg/kg/dan u 3 doze.

Hvala profesorici Arijani Pavelić na svesrdnoj pomoći u prevodenju i uređivanju teksta, doktorici Elviri Čeljuski i osoblju pismohrane Klinike za infektivne bolesti na ljubaznosti i susretljivosti, doktorici Tihani Kniewald na izradi baze podataka i docentu Goranu Tešoviću na svekolikoj stručnoj pomoći i sugestijama.

LITERATURA

- Bradley JS, Kaplan SL, Tan TQ, Barson WJ, Arditi M, Schutze GE, i sur. Pediatric pneumococcal bone and joint infections. *Pediatrics* 1998; 102: 1376-82.
- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. U: Pickering LK., ur. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27. izd. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006; 532-5.
- Davis CW, McIntyre PB. Invasive pneumococcal infection in children, 1981-92: A hospital-based study. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 317-22.

- DiNubile MJ, Albornoz MA, Stumacher RJ. Pneumococcal soft-tissue infections: Possible association with connective tissue diseases. *J Infect Dis* 1991; 163: 897-900.
- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 10-6.
- Briles DE, Crain MJ, Gray BM, Forman C, Yother J. Strong association between capsular type and virulence for mice among human isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1992; 60: 111-6.
- Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, i sur. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: Risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 434-40.
- Gray BM, Converse III GM, Dillon Jr HC. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing disease. *J Infect Dis* 1979; 140: 979-83.
- Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 100-6.
- Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rümke HC, i sur. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004; 363: 1871-2.
- Aniansson G, Alm B, Andersson B, Larsson P, Nylén O, Peterson H, i sur. Nasopharyngeal colonization during the first year of life. *J Infect Dis* 1992; 165 (1): 38-42.
- Ghaffar F, Friedland IR, McCracken Jr GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 638-46.
- Gray BM, Converse III GM, Dillon Jr HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: Acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; 142: 923-33.
- Block SL. Causative pathogens, antibiotic resistance and therapeutic considerations in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 449-56.
- Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA, Tyler RD, Smith RA, Keegan E, i sur. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: Risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 751-9.
- Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis* 1997; 175: 1440-5.
- Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membrane than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 942-4.
- Syrjänen RK, Auranen KJ, Leino TM, Kilpi TM, Mäkelä PH. Pneumococcal acute otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 801-6.
- Clinical practice guideline: Management of sinusitis. *Pediatrics* 2001; 108: 798-808.
- Gubbay JB, McIntyre PB, Gilmour RE. Cellulitis in childhood invasive pneumococcal disease: a population-based study. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 354-8.
- Shapiro ED, Wald ER, Brozanski BA. Periorbital cellulitis and paranasal sinusitis: a reappraisal. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1: 91-4.
- Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with a special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60: 759-76.
- Nohynek H, Eskola J, Laine E, Halonen P, Ruutu P, Saikku P, i sur. The causes of hospital-treated acute lower respiratory tract infection in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 618-22.
- Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: Current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000; 106: 505-11.
- Bratton L, Teele DW, Klein JO. Outcome of unsuspected pneumococemia in children not initially admitted to the hospital. *J Pediatr* 1977; 90: 703-6.
- Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 679-87.
- Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 624-8.
- Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 1073-109.
- Schwartz RH, Wientzen RL Jr. Occult bacteremia in toxic-appearing, febrile infants. A prospective clinical study in an office setting. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 2: 659-63.
- Benito-Fernández J, Mintegi S, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Gómez Cortés B, Hernández Almaraz JL. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1142-4.

- Bochud PY, Calandra T, Moreillon P, Baumgartner JD, Yersin B. Breakthrough *Streptococcus pneumoniae* meningitis during clarithromycin therapy for acute otitis media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 136-7.
- Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998; 132: 174-6.
- Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ, i sur. Pneumococcal meningitis in children: Prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1390-7.
- Rothrock SG, Green SM, Wren J, Letai D, Daniel-Underwood L, Pillar E. Pediatric bacterial meningitis: Is prior antibiotic therapy associated with an altered clinical presentation? *Ann Emerg Med* 1992; 21: 146-52.
- Domínguez J, Galí N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, i sur. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243-9.
- Saha SK, Darmstadt GL, Yamanaka N, Billal DS, Nasreen T, Islam M, i sur. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: Implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1093-8.
- Baraff LJ, Schriger DL, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, i sur. Practice Guideline for the Management of Infants and Children 0 to 36 Months of Age With Fever Without Source. *Pediatrics* 1993; 92: 1-12.
- Bachur R, Harper MB. Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 2000; 105: 502-9.
- Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT, Henretig F, Fleisher G. Antibiotic administration to treat possible occult bacteremia in febrile children. *N Engl J Med* 1987; 317: 1175-80.
- Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, i sur. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007; 297: 52-60.
- Machado BM, Cardoso DM, de Paulis M, Escobar AM, Gilio AE. Fever without source: evaluation of a guideline. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85: 426-32.
- Gužvinec M, Tešović G, Tambić-Andrašević A, Židovec-Lepej S, Vukić BT, Begovac J. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Croatian children. *Med Sci Monit* 2008; 14: 59-64.
- Ball P. Therapy for pneumococcal infection at the millennium: Doubts and certainties. *Am J Med* 1999; 107: 77-85.
- Bradley JS, Kaplan SL, Klugman KP, Leggadro RJ. Consensus: Management of infections in children caused by *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1037-41.
- Brook I, Gober AE. Eradication of *S. pneumoniae* in the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media after amoxicillin-clavulanate therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1419-21.
- Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, Lang R, Goshen S, Greenberg D, i sur. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 980-5.
- Dagan R, Johnson CE, McLinn S, Abughali N, Feris J, Leibovitz E, i sur. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 95-104.
- Jackson MA, Burry VF, Olson LC, Duthie SE. Breakthrough sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1049-50.
- Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS, i sur. Outcome of invasive infections outside the central nervous system caused by *Streptococcus pneumoniae* isolates nonsusceptible to ceftriaxone in children treated with beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 392-6.
- Rothrock SG, Green SM, Harper MB, Clark MC, McIlmail DP, Bachur R. Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 1998; 5: 599-606.

Summary

CLINICAL PRESENTATION OF INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE IN CHILDREN

L. Markovinović

Invasive pneumococcal disease is a frequent cause of hospitalization of children in Croatia and the rest of the world. The most common types of invasive pneumococcal disease are bacteremia and purulent meningitis. Although pneumococcal bacteremia is potentially a self-limited disease, if left untreated it poses relatively high risk for serious complications (purulent meningitis, severe sepsis, death). The aim of this paper was to determine the incidence of pneumococcal bacteremia in Croatia prior to the introduction of routine immunization with conjugate vaccine, to present clinical manifestations of disease in children with confirmed pneumococcal bacteremia, compare these with literature data and ultimately recommend the best treatment approach to children with suspected invasive pneumococcal disease. Our retrospective study included children diagnosed with pneumococcal bacteremia treated at the Department of Pediatric Infectious Diseases of the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb, in the period from 1999 to 2010. Data were obtained from medical records of hospitalized children, as well as of children treated at day-treatment ward in the period from 2004 to 2010. Analyzing data on patients treated for pneumococcal bacteremia, we noted the usual clinical manifestations of disease. The incidence of pneumococcal infections in Croatia did not decrease due to sporadic vaccination. Invasive pneumococcal disease should be suspected in children who have suddenly fallen ill with high grade fever and leukocytosis. Children of moderately severe and severe general condition should be hospitalized, adequately assessed (blood culture, chest X-ray +/- lumbar puncture) and treated with parenteral antimicrobial therapy. Children appearing well could be treated as outpatients. The drug of choice for initial treatment of severe pneumococcal infections in Croatia is still ceftriaxone, while the first-line antibiotic for initial empirical oral treatment is amoxicillin 80-100 mg/kg/day divided into 3 doses.

Descriptors: PNEUMOCOCCUS (STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE), BACTEREMIA, CHILDREN