

Pneumokokové infekce u dospělých a jejich prevence

MUDr. Lenka Petroušová, doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

Streptococcus pneumoniae i přes pokroky v prevenci a léčbě zůstává významnou příčinou morbidit i mortality v dospělé populaci, zejména u osob starších 65 let a u rizikových skupin. Je původcem nejen lokálních infekcí respiračního traktu, ale i závažných invazivních onemocnění včetně meningitid. V České republice došlo v důsledku vakcinace k poklesu invazivních pneumokokových onemocnění u dětí, u dospělých tento trend zatím není pozorován. Pro dospělé jsou k dispozici 2 vakcíny, a to 23valentní polysacharidová vakcína a 13valentní konjugovaná vakcína. Vzhledem k závažnosti onemocnění a nárůstu rezistence na antibiotika je rozšíření vakcinace v dospělé populaci žádoucí.

Klíčová slova: pneumokoky, dospělí, očkování.

Pneumococcal diseases and prevention among adult

Despite progress in treatment and prevention, *Streptococcus pneumoniae* remains a major cause of morbidity and mortality in the adult population, especially in individuals aged 65 years or more and for risk groups. It causes mucosal infections of respiratory tract or invasive pneumococcal infections including also meningitis. In the Czech Republic, the number of invasive pneumococcal diseases in children decreased due to vaccination, in adults this trend has not yet been observed. For adults there are 2 vaccines registered including 23valent polysaccharide vaccine and 13valent conjugate vaccine. An extension of adult vaccination is desirable due to the severity of the disease and increasing resistance to antibiotics.

Key words: pneumococcus, adults, vaccination.

Med. praxi 2013; 10(3): 104–107

Úvod

Streptococcus pneumoniae je gram-pozitivní kok. Byl popsán Pasteurem na konci 19. století (1). V předantibiotické éře byla smrtnost invazivních pneumokokových onemocnění (IPO), hlavně meningitid, téměř sto procentní (2). I v současnosti, kdy je dostupná antibiotická terapie a rozsáhlá intenzivní péče, zůstávají pneumokoky celosvětově významnou příčinou nemoci i smrtnosti. Faktorem virulence pneumokoka je polysacharidové pouzdro, které chrání bakterii před destrukcí indukovanou složkami přirozené imunity, zejména neutrofily a komplementem. Složení polysacharidového pouzdra určuje sérotyp pneumokoka, v současnosti je známo více než 90 sérotypů, všechny nejsou stejně patogenní. Sérotypy, které se podílejí na IPO, se liší podle věku pacientů, současně jsou i regionální rozdíly v jejich zastoupení, přesto méně než 30 sérotypů vyvolává 90 % všech onemocnění (3).

Epidemiologie a klinický obraz

Streptococcus pneumoniae je významným patogenem člověka. Pestrá škála klinických projevů zahrnuje nejen lokální infekce respiračního traktu, ale i závažné pneumokokové meningitidy s vysokou mortalitou. V patogenезi hraje významnou roli bezpříznaková kolonizace dýchacích cest, u většiny osob se rozvíjí přechodné nosičství pneumokoků, rozvoj klinicky zjevného onemocnění je vzácnější. Pneumokoky lze izolovat ze sliznic dýchacího traktu u 5–10 %

zdravých dospělých, ale u 20–40 % zdravých dětí. Ke kolonizaci dochází obvykle v 6 měsících věku, nosičství určitého sérotypu přetrvává průměrně 4 měsíce, u dospělých jen 2–4 týdny (1). Kolonizace a nosičství pneumokoků není onemocněním, vede k vytvoření specifické imunity proti danému sérotypu a k jeho následné eliminaci, a proto není důvodem k antibiotické léčbě.

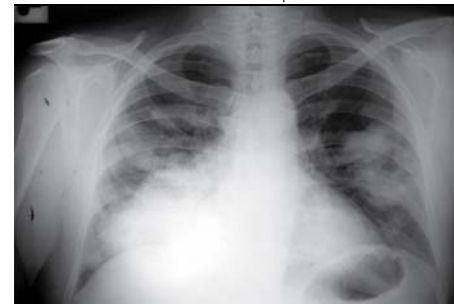
Lokální infekce

Mezi lokální slizniční infekce patří otitidy, sinusitidy, bronchitidy a pneumonie. Akutní otitidy jsou jednou z nejčastěji diagnostikovaných infekcí u dětí, někteří autoři udávají výskyt až u 60–100 % dětí do 2 roků, ve studii u 5 000 dětí v ČR byla akutní otitida diagnostikována u 20 % dětí (4). Pneumokok patří mezi hlavní etiologické agens akutního zánětu středního ucha, vyvolává téměř polovinu všech onemocnění (4). Pneumokokové otitidy představují riziko pro postižení sluchu, vzácně může dojít k šíření infekce per continuitatem do centrálního nervového systému s následným rozvojem život ohrožující meningitidy. Současně při slizničních infekcích může dojít i k přestupu pneumokoka do krevního řečiště a vzniku bakteriemie.

Nejzávažnější infekcí dýchacích cest je pneumonie. Roční incidence pneumonií v Evropě a Severní Americe je 5–11/1 000 dospělých, pneumokok je nejčastější původce komunitních pneumonií a převažuje také u pacientů, kteří vyžadují hospitalizaci s komunitní pneumonií na jednot-

kách intenzivní péče (5, 6, 7). Pneumokoková pneumonie má typický rentgenologický obraz lobární pneumonie s vysokou elevací zánětlivých parametrů, hlavně C reaktivního proteinu (obrázek 1.) Až třetina pneumokokových pneumonií u hospitalizovaných pacientů je komplikována pleurálním výpotkem, u 5–15 % pneumonií se rozvine empyém, nekrotické změny jsou pozorovány až u 6 % pneumonií (1, 8, 9). Všechny komplikace jsou spojeny s delší dobou hospitalizace, větším počtem invazivních výkonů a vyšším rizikem pro pacienta. Letalita pneumokokové pneumonie u hospitalizovaných pacientů je udávána v rozmezí 6–16 %, ale u pacientů vyžadujících intenzivní péči až 18 % (6, 10). Predispozičním faktorem pro vznik pneumonií je kouření, alergie, případně poškození řasinkového epitelu virovou infekcí (1, 7). Pneumokokové infekce jsou častou bakteriální superinfekcí chřipky. Dvacet procent úmrtí během pandemické chřipky v roce 1918 bylo způsobeno pneumokokovou infekcí, na podzim 2009 během pandemie virem chřipky A/H1N1 byl pozorován trojnásobný vzestup IPO

Obrázek 1. Pneumokoková pneumonie



(11). U pacientů s chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální je riziko pneumokokové pneumonie třikrát vyšší než u běžné populace (7). Pneumonie se řadí mezi IPO, pokud jsou v průběhu onemocnění prokázány pneumokoky v hemokultuře.

Invazivní pneumokoková onemocnění

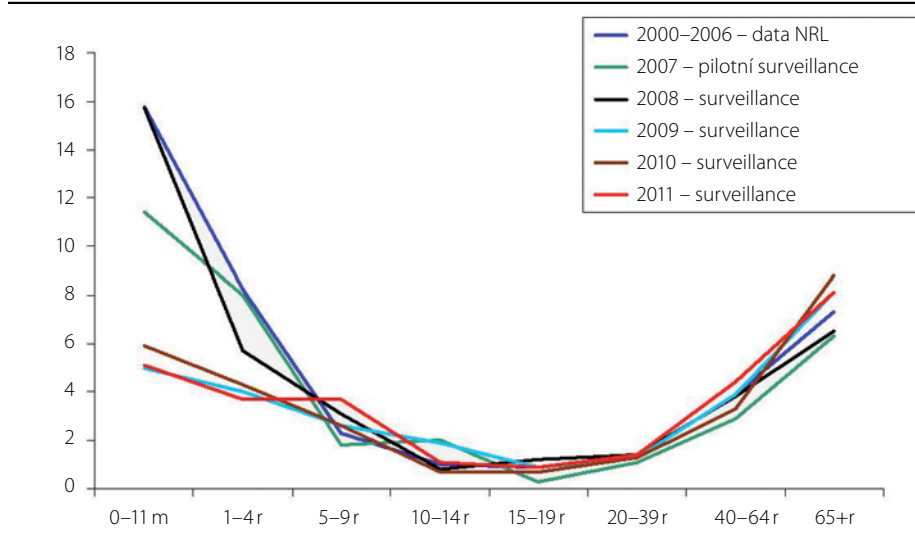
Pneumokok snadno proniká do krevního řečiště a pokud není z oběhu odstraněn, dochází k rozvoji IPO. Významné místo v eliminaci pneumokoků z oběhu mají neutrofily, komplement a vychytávání opsonizovaných bakterií ve slezině (1). IPO jsou definována průkazem pneumokoka kultivací nebo polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) z primárně sterilního místa, např. z hemokultury, likvoru, ev. kloubního punktu (12). Mezi nejčastější IPO patří pneumonie s pozitivní hemokulturou, sepse, meningitidy, vzácnější jsou artritidy, endokarditidy nebo peritonitidy. Největší podhlášenost IPO je u pneumonií, protože u nich nejsou často odebírány hemokultury a průkaz bakteriemie je závislý na počtu a správnosti odebraných hemokultur.

IPO má typickou věkovou distribuci, v současné době je vyšší výskyt onemocnění u dětí do 5 let věku, stoupá znovu až u osob starších 50 let a nejvyšší je u osob starších 65 let, graf 1 (3, 12). V České republice v roce 2011 byla nejvyšší incidence IPO ve věkové skupině nad 65 let, dosahovala 8,1/100 000 obyvatel. Před zahájením vakcinace proti pneumokokům nejrizikovější skupinu pro rozvoj IPO představovaly děti do 1 roku. Věkově specifická nemocnost u těchto dětí v roce 2008 byla 15,7/100 000, vlivem vakcinace došlo v roce 2011 k výraznému poklesu na 5,1/100 000 (12).

Predisponujícím faktorem pro vznik IPO jsou přidružená chronická onemocnění, která zvyšují riziko IPO minimálně šestkrát (3). Ohroženou skupinu představují osoby s chronickým onemocněním plic, srdce, ledvin, s cukrovkou, hematologickým onemocněním, defekty imunity, imunosupresivní léčbou a osoby po splenektomii. Významným rizikovým faktorem pro rozvoj pneumokokové meningitidy je likvorea a přítomnost kochleárních implantátů (3). Onemocnění postihuje častěji kuřáky a alkoholiky, ale onemocní i pacienti bez komorbidit, např. v souboru 745 pacientů s IPO ve Španělsku byla třetina pacientů bez přidružených onemocnění (3, 13).

Klinický obraz IPO závisí na formě onemocnění a stavu pacienta. Pneumokoková sepsa může probíhat vzácně jako samostatné onemocnění, ale častěji provází jiné formy IPO. Pro sepsi jsou typické febrilie, tachykardie, tachypnoe a elevace zánětlivých parametrů, rozvoj septického šoku signali-

Graf 1. Věkově specifická nemocnost IPO. ČR, 2000–2011 (12)



zuje rozvoj hypotenze a orgánová dysfunkce. Pro pneumonii je typická rychle se rozvíjející dušnost. Pro pneumokokovou meningitidu svědčí pozitivní meningeální příznaky, křeče a různý stupeň poruchy vědomí. Při primární meningitidě je zdrojem pneumokoků bakteriemie bez zjevné další lokální infekce, u sekundárních meningitid je současně přítomna jiná lokální infekce. Nejčastějším zdrojem sekundární pneumokokové meningitidy jsou ložiska v ORL oblasti, ale zdroj může být i v plicích, srdci nebo kloubu – obrázky 3, 4. Pneumokoková meningitida zůstává nejzávažnější formou IPO, její letalita se pohybuje v rozmezí 18–40 % (14–18). Pneumokoky mají nejvyšší letalitu z běžných původců komunitních purulentních meningitid. Průměrná letalita purulentních meningitid se pohybuje v rozmezí 15–20 %, u meningokokové a hemofilové meningitidy nepřekračuje 10 % (14, 15, 18). Komplikace pneumokokové meningitidy se rozvinou u 30–40 % pacientů, nejčastější je postižení sluchu, poruchy jiných hlavových nervů, epilepsie, ložiskové neurologické postižení, hydrocefalus a mozkové abscesy (15, 16). Obdobné nepříznivé výsledky byly pozorovány u vlastních pacientů s pneumokokovou meningitidou, kteří byli hospitalizováni na Klinice infekčního lékařství v Ostravě v letech 2004–2012. V souboru 57 pacientů bylo zaznamenáno 15 úmrtí (26 %), následky onemocnění, hlavně postižení sluchu a neurologické postižení, se rozvinuly u 10 pacientů.

U seniorů bývá průběh IPO často netypický, onemocnění se může manifestovat zhoršením celkového stavu, letargií, hypotermií, rychle progreduje multiorgánové selhání. U meningitidy často nemusí být vůbec vyjádřeny meningeální příznaky, při pneumonii mnohdy nejsou přítomny známky respiračního onemocnění, ale rychle dochází k rozvoji respiračního selhání.

Diagnostika

Základem diagnostiky je odběr biologického materiálu, zejména krve, likvoru, kloubního punktu, event. sputa na kultivaci a PCR vyšetření. Výhodou PCR vyšetření je rychlost, výsledek je k dispozici během několika hodin po odeslání materiálu do laboratoře, navíc je možno často stanovit původce i po zahájení antibiotické terapie. Klasická kultivace je nezastupitelná pro stanovení citlivosti původce na antibiotika a určení sérotypu pneumokoka (1). Doplnujícím vyšetřením je stanovení streptokokového antigenu v moči nebo v likvoru, uvedená metoda má nižší senzitivitu, ale vysokou specifitu.

Terapie

Časná antibiotická terapie a intenzivní péče u pacientů s těžkým průběhem mají zásadní vliv na prognózu onemocnění. V České republice zůstává dobrá citlivost pneumokoka na penicilin. U lehčích infekcí je možno použít perorálně amoxicilin 50–90 mg/kg/den rozdělený do 3–4 dávek, u závažných infekcí je indikován penicilin G intravenózně, cefalosporiny 2. a 3. generace, případně vankomycin. Při alergii na penicilin jsou u lehčích infekcí lékem volby makrolidy (1). Nárůst rezistence na penicilin zvláště v některých zemích je varovný, např. v Řecku dosáhl až 48 %, ve Španělsku a Francii se pohybuje kolem 28 %, ve Finsku a Norsku kolem 15 % (5). Přitom správně zvolená antibiotická terapie zlepšuje prognózu pacienta (6).

Prevence

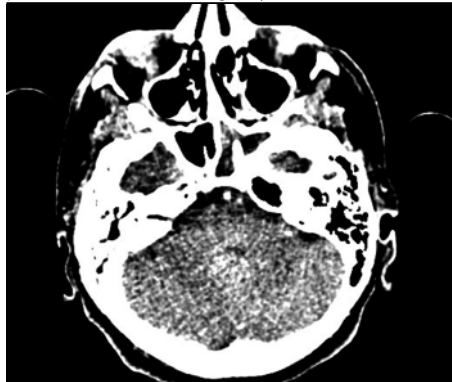
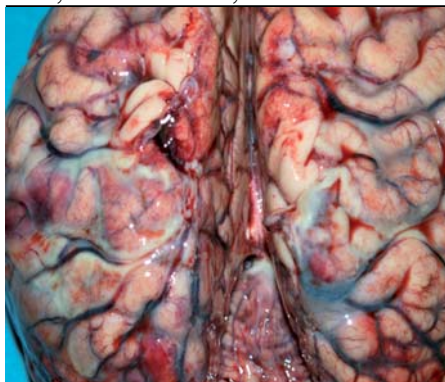
K prevenci pneumokokových onemocnění v dospělosti jsou dostupné 2 vakcíny. Polysacharidová 23valentní vakcína Pneumo 23 firmy Sanofi Pasteur (PPV23) obsahuje 23 kapsulárních antigenů (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A,

Tabulka 1. Indikace k aplikaci PPV23 nebo PCV13 u osob bez zřejmého rizika podle věku (19)

18–50 let	50–60 let	60–65 let	Nad 65 let
–	PPV23	PPV23 nebo PCV	PCV13 + PPV23

Tabulka 2. Doporučené postupy u jednotlivých rizikových kategorií, adaptováno podle (19)

Skupina (riziková)	Chronické onemocnění nebo indikace	Preferovaná vakcína	
		≤ 60 let	> 60 let
Imunokompetentní osoby	Onemocnění srdce, plic, jater, diabetes mellitus	PPV23	PCV13
	Likvorea, kochleární implantáty	PPV23	PCV13 + PPV23
Osoby s funkční nebo anatomicou asplenií	Srpkovitá anémie, hemoglobinopatie, hyposplenie, asplenie	PCV13 + PPV23	
Imunokompromitované osoby	Vrozený nebo získaný imunodeficit včetně HIV, chronické selhání ledvin, nefrotický syndrom, leukémie, lymfom, myelom, generalizované tumory, imunosupresivní léčba, orgánová transplantace	PCV13 + PPV23	
	Transplantace kmenových buněk	PCV13 + PCV13 + PPV23	

Obrázek 3. Oboustranná mastoiditida – zdroj pneumokokové meningitidy**Obrázek 4.** Pneumokoková meningitida – zánětlivá změna v oblasti mozkových blan

11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 1 9F, 20, 22F, 23F, 33F). Konjugovaná 13valentní vakcína Prevenar 13 firmy Pfizer (PCV13) obsahuje 13 kapsulárních sérotypů (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), které jsou konjugovány s nosným proteinem CRM167 a adsorbovány na fosforečnan hlinitý. Výhodou vakcíny Prevenar 13 je vyšší imunogenita u věkových skupin nad 65 let, osob s chronickým onemocněním nebo sníženou funkcí imunitního systému. Nevýhodou je nižší počet sérotypů ve srovnání s polysacharidovou vakcínou (19).

Indikace k vakcinaci podle doporučení České vakcinologické společnosti jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2. Pokud je aplikována jako první 13valentní vakcína, přeočkování 23valentní vakcínou se doporučuje s odstupem 2–6 měsíců. Pokud bylo očkování zahájeno 23valentní vakcínou, je možno po pěti letech přeočkovat 13valentní vakcínou. Očkování by mělo být provedeno nejméně 2 týdny před zvažovanou

splenektomií nebo chemoterapií. U pacientů s transplantací kmenových buněk jsou indikovány dokonce 3 dávky vakcíny (19).

Ke sledování efektu vakcinace slouží surveillance IPO. Vakcinace v naší republice dosud neovlivnila četnost výskytu IPO u dospělých. V dětské populaci došlo k poklesu incidence onemocnění, v roce 2011 nebylo zjištěno onemocnění vakcinačním kmenem u očkováního dítěte (12). V USA došlo v důsledku vakcinace dětí k navození kolektivní imunity a poklesu incidence onemocnění u dospělých o 31 % (14). Vzhledem k tomu, že riziko onemocnění stoupá s věkem a s přidruženými chorobami a že existuje účinná prevence, považujeme za vhodné rychle rozšířit vakcinaci proti pneumokokům u dospělých osob, zejména starší populace.

Poděkování: Ústavu patologie Fakultní nemocnice Ostrava za poskytnutí fotodokumentace.

Literatura

1. Galský J. Pneumokokové infekce. In: Beneš J. Infekční lékařství. 1. vyd. Praha: Galén; 2009: 201–203.
2. Swartz MN. Bacterial meningitis a view of the past 90 years. N Engl J Med. 2004; 351(18): 1826–1828.
3. Chlíbek R, Smetana J, Boštková V, et al. Použití konjugované pneumokokové vakcíny v dospělosti – nová indikace. Vakcinologie 2012; 6(2): 60–66.
4. Prymula R. Pneumokokové nákazy a možnosti prevence. Pediatr. prax 2008; 3: 134–137.
5. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, et al. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Dec 14. [Epub ahead of print].
6. Loachimescu OC, Ioachimescu AG, Iannini PB. Severity scoring in community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae: a 5-year experience. Int J Antimicrob Agents. 2004; 24(5): 485–490.
7. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Pneumococcal vaccination among adults with chronic respiratory diseases: a historical overview. Expert Rev Vaccines. 2012; 11(2): 221–236.
8. Burgos J, Lujan M, Falcó V, et al. The spectrum of pneumococcal empyema in adults in the early 21st century. Clin Infect Dis. 2011; 53(3): 254–261.
9. Pande A, Nasir S, Rueda AM, et al. The incidence of necrotizing changes in adults with pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis. 2012; 54(1): 10–16.
10. Marešová V. Riziko pneumokokové pneumonie u dospělých a jeho možné prevence. Abstrakt s. 31. VII. Hradecké vakcinologické dny. 29. 9.–1. 10. 2011, Hradec Králové.
11. Nelson GE, Gershman KA, Swerdlow DL, et al. Invasive pneumococcal disease and pandemic (H1N1) 2009, Denver, Colorado, USA. Emerg Infect Dis. 2012; (2): 208–216.
12. Motlová J, Beneš Č, Kozáková J, et al. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2011. Zprávy ČEM (SZÚ, Praha). 2012; 21(2): 51–58.
13. Grau I, Ardanuy C, Calatayud L, et al. Invasive pneumococcal disease in healthy adults: increase of empyema associated with the clonal-type Sweden(1)-ST306. PLoS One. 2012; 7(8): e42595.
14. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. N Engl J Med. 2011; 364(21): 2016–2025.
15. Dzupova O, Rozsypal H, Prochazka B, et al. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. Scand J Infect Dis. 2009; 41(5): 348–354.
16. Østergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of Streptococcus pneumoniae meningitis according to the focus of infection. BMC Infect Dis. 2005; 5: 93.
17. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004; 351(18): 1849–1859.
18. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain. 2003; 126(Pt 5): 1015–1025.
19. http://www.vakcinace.eu/data/files/doporučenípropneumovakcinacivdospelosti_2012final.pdf.

Článek přijat redakcí: 19. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 21. 3. 2013

MUDr. Lenka Petroušová

Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 00 Ostrava
lenka.petrousova@fno.cz