

Streptococcus pneumoniae a astma

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk¹

dr n. med.
**Katarzyna Szmygin-
Milanowska²**

dr n. med.
**Małgorzata Bartkowiak-
Emeryk⁴**

Lek.
Justyna Emeryk³

1 Klinika Chorób Płuc i
Reumatologii Dziecięcej UM
Lublin

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej
Emeryk

2 Katedra i Zakład
Pielęgniarstwa Pediatricznego
UM
Lublin

Kierownik (p.o.):
Dr. n. med.
Anna Bednarek

3 Katedra i Klinika
Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii UM
Lublin

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Janusz
Milanowski

4 Katedra i Zakład Immunologii
Klinicznej UM
Lublin

Kierownik Katedry:
Prof. dr hab. n. med.
Jacek Roliński

T E R A P I A

Streptococcus pneumoniae and asthma

S U M M A R Y

Actual data concerning the role of Streptococcus pneumoniae in development and course of asthma are presented. The most important studies estimating the risk of invasive pneumococcal disease in patients with asthma are discussed. Current American recommendations advise to vaccinate with 23-valent polysaccharide vaccine against pneumococci (PPSV23) all patients with asthma over 18 years old. In case of children with asthma, it is recommended to vaccinate against pneumococci only the ones treated chronically with oral glucocorticosteroids..

Przedstawiono aktualne dane na temat roli Streptococcus pneumoniae w rozwoju i przebiegu astmy. Omówiono najważniejsze prace oceniające ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej u chorych na astmę.

Aktualne rekomendacje amerykańskie zalecają szczepienie 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom (PPSV23) wszystkich chorych na astmę powyżej 18 roku życia. W przypadku dzieci chorych na astmę zaleca się szczepienia przeciw pneumokokom jedynie u leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami doustnymi

Emeryk A.: Streptococcus pneumoniae a astma. Alergia, 2010, 4: 14-16

Streptococcus pneumoniae w astmie u dorosłych

Dostępna wiedza dotycząca roli SP w patogenezie i w przebiegu chorób układu oddechowego u dorosłych i u dzieci jest bardzo zróżnicowana.

Wiele wiadomo na temat udziału tego patogenu w etiologii zapaleń płuc, gdzie Str. pn. jest najważniejszym czynnikiem etiologicznym, odpowiadając za ok. 40% pozaszpitalnych zapaleń płuc (1).

Od wielu lat wiadomo, że dwoinka zapalenia płuc odgrywa także bardzo ważną rolę w patogenezie przewlekłych chorób zapalnych dróg oddechowych, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i astma. Ustalono, że zakażenie Str. pn. u chorych na POChP jest poważnym zagrożeniem dla zdrowia wiodącym do zaostrzenia choroby podstawowej i Str.pn. odpowiada za 10-15% bakteryjnych zaostrzeń tej choroby (2). Także kolonizacja dróg oddechowych różnymi bakteriami, w tym Str.pn. prowadzi do zapalenia dróg oddechowych i może odgrywać istotną rolę w zaostrzaniu choroby (3). Od blisko 20 lat wiemy też, że pacjenci z POChP należą do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP)(4). Wobec powyższego u takich chorych w wieku 65 lat i powyżej zaleca się działanie prewencyjne polegające na podaniu poliwalentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom, np.: Pneumo 23 (5). Istotną rolę zakażeń bakteryjnych, w tym Str.pn. w patogenezie astmy (astma wewnątrzpochodna, bakteryjna) podkreślano już w pierwszej połowie ubiegłego stulecia (6, 7). Rozważano także możliwość alergii na różne bakterie (lub ich produkty), jako ważny element patogenezy astmy przewlekłej u dorosłych, a także w zaostrzaniu jej przebiegu (8, 9). Są to jednak dane dotyczące głównie patogenów atypowych (Chlamydomphila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) bądź takich bakterii, jak: Hemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus czy niektórych bakterii Gram ujemnych (10, 11). Ostatnio ukazała się praca Jounio i wsp., w której oceniano występowanie nosicielstwa Str.pn. u młodych mężczyzn (średni wiek - 19,6 lat) oraz wpływ wybranych czynników na jego występowanie (m.in. astmy, atopii, alergicznego nieżytu nosa, palenia tytoniu, adeno/tonsilektomii, wartości szczytowego przepływu wydechowego, wskaźnika BMI, podwyższonego CRP)(12). Jedynie astma okazała się istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nosicielstwa pneumokoka w grupie badanych mężczyzn (OR=2,04; 95% CI 1,12-3,72). Mechanizmy niekorzystnego oddziaływania Str.pn. (kolonizacja, zakażenie dróg oddechowych, IChP) na indukcję i przebieg astmy dalekie są nadal od zrozumienia i wymagają dalszych prac eksperymentalnych i klinicznych (13).

Streptococcus pneumoniae w indukcji astmy, podtrzymywaniu zapalenia i w zaostrzeniach choroby u dzieci

Od kilku lat spekulowano, iż Str.pn. może odgrywać istotną rolę w rozwoju astmy u dzieci, lecz pierwsze istotne dane na ten temat pojawiły się przed 3 laty. Bisgaard i wsp. wykazali, iż kolonizacja górnych dróg oddechowych w 1 miesiącu życia u dzieci zdrowych przez co najmniej jedną z takich bakterii, jak: Str.pn. lub Hemophilus influenzae lub Moraxella catarrhalis łączy się ze zwiększonym ryzykiem przewlekłego świszczącego

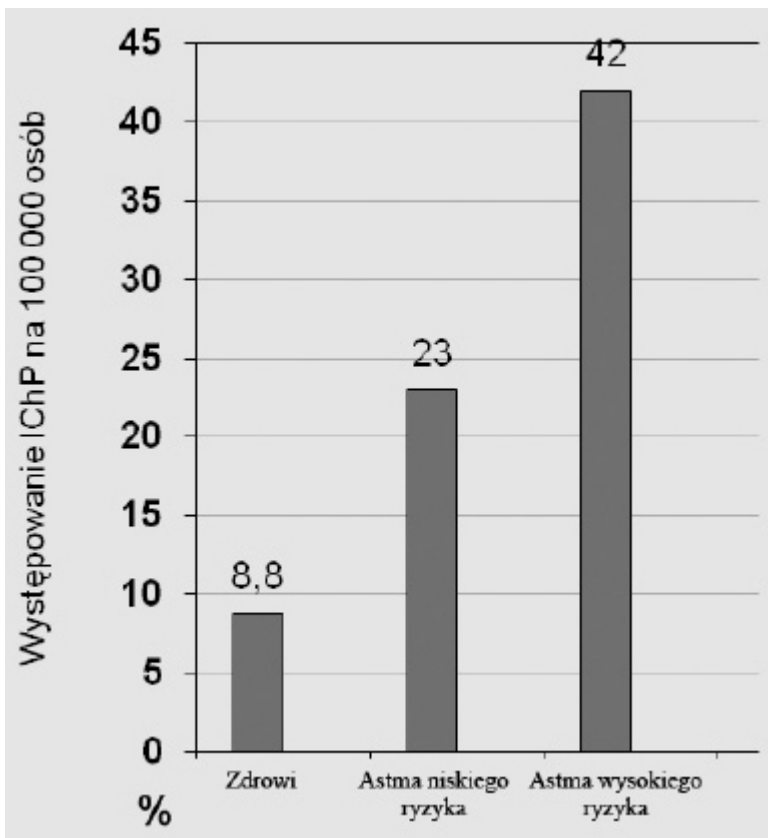
oddechu (HR-hazard ratio =2,40; 95% CI 1,45-3,99), ostrymi ciężkimi zaostrzeniami świszczącego oddechu (HR=2,99; 95% CI, 1,66-5,39) oraz hospitalizacją z powodu świszczącego oddechu (HR=3,85; 95% CI, 1,90-7,79) w czasie pierwszych 5 lat życia (14). Także eozynofilia we krwi obwodowej oraz poziom całkowitej IgE był wyższy w tej grupie dzieci w porównaniu do grupy kontrolnej w 4 roku życia (odpowiednio: $p = 0,02$ i $p = 0,05$). Stwierdzono też w 5 roku życia częstsze występowanie astmy w grupie dzieci z kolonizacją w/w drobnoustrojami (33% badanych) w porównaniu do dzieci bez kolonizacji tymi drobnoustrojami (10%)(OR=4,57; 95% CI 2,18-9,57). Analogiczne dane dla kolonizacji tylko Str.pn. zebrano w tabeli I. A zatem obecność tych drobnoustrojów w górnych drogach oddechowych noworodków jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy w wieku przedszkolnym. Być może jednak pewne cechy immunologiczne niektórych noworodków (w przyszłości dzieci z astmą) sprzyjają kolonizacji tymi bakteriami.

TABELA 1 Indeks ryzyka (HR) oraz skorygowany HR (o płeć, urodzeniowy wiek ciążowy, palenie papierosów przez matkę w III trymestrze ciąży, stosowanie antybiotyków przez matkę w III trymestrze ciąży, karmienie piersią, funkcja płuc, nadreaktywność oskrzeli oraz obecność lub brak starszego rodzeństwa) wystąpienia przewlekłego świszczącego oddechu, ostrego ciężkiego zaostrzenia świszczącego oddechu oraz hospitalizacji z powodu świszczącego oddechu w czasie pierwszych 5 lat życia u dzieci z kolonizacją górnych dróg oddechowych przez Str.pn. w 1 miesiącu życia (14).

Objaw/stan	HR (95% CI)	Skorygowany HR
Przewlekły świszczący Oddech	1.71 (0.85–3.45)	1.41 (0.65–3.07)
Ostre ciężkie zaostrzenie świszczącego oddechu	1.80 (0.80–4.02)	2.02 (0.79–5.17)
Hospitalizacja z powodu świszczącego oddechu	1.90 (0.73–4.94)	2.33 (0.72–7.54)
Pierwszy epizod świszczącego oddechu	1.54 (1.02–2.31)	1.53 (0.97–2.40)

Ta sama grupa badaczy wykazała niedawno (po raz pierwszy w badaniu prospektywnym), iż epizody świszczącego oddechu u małych dzieci (wiek: 4 miesiące-3 lata) łączą się z częstszym występowaniem zakażenia dróg oddechowych takimi bakteriami, jak: *Hemophilus influenzae* lub *Moraxella catarrhalis* i Str.pn. (aspiraty z okolicy podgardłowej) (OR=2,9; 95% CI 1,9-4,3; $p<0,001$) i to niezależnie od zakażenia wirusowego (15).

Częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHP) o chorych na astmę oraz osób zdrowych w oparciu o dane z badania Talbot i wsp. (17).



Z kolei Keski-Nisula i wsp. w pracy o charakterze prospektywnym, bardzo dobrze przeprowadzonej pod względem metodologicznym, stwierdzili, iż obecność *Streptococcus* sp. lub potencjalnie patogennych drobnoustrojów beztlenowych (*Anaerobic streptococci*, *Bacteroides* sp. lub *Clostridium* sp.) w drogach rodnych lub w płynie owodniowym kobiet poddanych cięciu cesarskiemu istotnie zwiększa ryzyko astmy w 15-17 r. ż. u ich dzieci w stosunku do dzieci z negatywnymi posiewami bakteryjnymi (16)(tabela 2). Takich zależności nie znaleziono dla *Lactobacillus* sp. i *Staphylococcus* sp.

Przytoczone powyżej dane wskazują na możliwą rolę kolonizacji i/lub zakażenia Str.pn. w rozwoju astmy oraz w zaostrzeniu przebiegu klinicznego zapaleń oskrzeli ze świszczącym oddechem u małych dzieci. Odkrycie mechanizmów odpowiadających za powyższe implikacje kolonizacji lub zakażenia Str.pn. wymaga dalszych badań klinicznych.

Inwazyjna choroba pneumokokowa u chorych na astmę

Kolejnym zagadnieniem, które pojawiło się w ostatnich latach jest problem zwiększonego ryzyka ciężkiego zakażenia pneumokokowego lub wystąpienia IChP u dorosłych oraz dzieci chorych na astmę. Pierwsze, bardzo ważne doniesienie na ten temat pochodzi z pracy Talbot i wsp. (17). Autorzy tego badania udowodnili, że chorzy na astmę w wieku do 2 do 49 lat mają 2 do 4 razy większe ryzyko wystąpienia IChP, niż zdrowi rówieśnicy (średnia skorygowana wartość OR=2,4; 95% CI, 1,9-3,1). Szczególnie duża predyspozycja do zachorowania na IChP dotyczyła pacjentów z grupy tzw. astmy wysokiego ryzyka (astma wymagająca hospitalizacji lub nagłych wizyt w izbie przyjęć, chorzy stosujący często leki ratunkowe lub stosujący długo kortykosterydy doustne w ostatnim roku przed włączeniem do badania). Wartość OR w tej grupie wynosiła bowiem 2,6, a 95% CI: 2,0-3,5 (ryc.1).

Wyniki badań u dzieci zebrano w tabeli III. Okazało się, iż największe ryzyko IChP istnieje w grupie wiekowej 5-17 lat (OR=4,0).

Powyższe dane zostały potwierdzone w badaniu Juhn i wsp. (18). Jednakże Lee i wsp. uzyskali odmienne wyniki, badając jednak starszych chorych (średni wiek 53 lata) ze specyficznego środowiska (byli wojskowi)(19). Chorzy z rozpoznąną astmą nie byli częściej hospitalizowani z powodu IChP w porównaniu z pacjentami bez rozpoznanej astmy (lub POChP), a wskaźnik hospitalizacji z powodu pneumokokowego zapalenia płuc był wyższy u chorych na POChP, niż astmę. Podczas interpretacji tych wyników należy uwzględnić fakt, że w starszej grupie wiekowej różnicowanie POChP i astmy może sprawiać często trudności. Najnowsze badanie (publikacja - sierpień 2010) analizujące omawiany problem dotyczyło chorych na astmę w wieku produkcyjnym (18-49 lat) mieszkających w Finlandii (20). Autorzy tej pracy (badanie o charakterze retrospektywnym) wykazali istotnie większe ryzyko wystąpienia IChP u astmatyków w stosunku do zdrowych osób. Ocenili, iż ok. 5% chorych z IChP to są chorzy na astmę. Podobnie, jak w pracy Talbot badacze fińscy podzieli chorych na astmę na dwie grupy ryzyka. Dla chorych z niskiej grupy ryzyka (leczeni lekami przeciw astmatycznymi, bez hospitalizacji w okresie ostatnich 12 miesięcy przed badaniem) OR wynosił 2,8 (95% CI 2,1-3,6). W podgrupie chorych wysokiego ryzyka (co najmniej jedna hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy przed badaniem) OR wynosiło aż 12,3 (95% CI 5,4-28,0).

TABELA 2 Iloraz szans (OR) astmy w 15-17 r. ż. u dzieci urodzonych cięciem cesarskim z matek z dodatnim wynikiem posiewu w kierunku *Streptococcus* sp. lub potencjalnie patogennych drobnoustrojów beztlenowych)(16).

Rozpoznanie	Streptococcus species OR (95% CI)	Potencjalnie patogene bakterie beztlenowe OR (95% CI)
Astma rozpoznana przez lekarza kiedykolwiek w życiu	2,53 (1,19-5,38)	4,51 (1,56-13,0)
Astma czynna w ostatnim roku (diagnoza lekarska)	7,34 (2,44-22,03)	3,37 (1,46-7,76)

Rozważa się kilka potencjalnych mechanizmów tłumaczących wysokie ryzyko rozwoju IChP u chorych na astmę: częstsze nosicielstwo Str. pn., zniszczenie nabłonka oddechowego przez ten drobnoustrój, zwiększoną produkcję nieprawidłowego śluzu w odpowiedzi na kolonizację/zakażenie dwóinką zapalenia płuc, czy też zmienione (pierwotnie) funkcje układu immunologicznego (21).

Przedstawiono powyżej najważniejsze badania wskazujące, iż chorzy na astmę są grupą wysokiego ryzyka IChP. Stanowiły one podstawę do uaktualnienia stanowiska ACIP w sprawie szczepień przeciw pneumokokom u chorych na tę chorobę. Należy w tym miejscu wspomnieć, iż ani najnowszy dokument GINA (aktualizacja 2009), ani najnowsze polskie zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w astmie nie zalecają szczepienia przeciw pneumokokom (22, 23).

TABELA 3 Iloraz szans (OR) wystąpienia inwazyjnej choroby

pneumokokowej u dzieci chorych na astmę w zależności od wieku badanych (17).

Wiek badanych w latach	OR (95% CI)
2-4 lat	2,3 (1,4-4,0)
5-17 lat	4,0 (1,5-10,7)

Aktualne rekomendacje amerykańskie rozszerzają istniejące wskazania do szczepienia 23-walentną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom (PPSV23) na wszystkich chorych z astmą (niezależnie od ciężkości przebiegu klinicznego) w wieku powyżej 18 lat (24). W przypadku dzieci chorych na astmę aktualne stanowisko ACIP i Amerykańskiej Akademii Pediatricznej (24.V.2010 r.) zaleca szczepić tylko te dzieci, które są leczone przewlekłe glikokortykosteroidami doustnymi (25, 26).

Przy obecnym tempie przepływu informacji i globalizacji standardów medycznych efekty prac naukowców coraz skuteczniej i szybciej wpływają na zmiany w postępowaniu lekarza praktyka. Jednak problem wpływu kolonizacji i zakażeń pneumokokowych na rozwój i przebieg astmy u dorosłych i dzieci wymaga dodatkowych, długofalowych badań i ocen, choć działania prewencyjne w zakresie IChP są już dobrze udokumentowane i dostępne.

□

Pracę nadesłano. 2010.10.18

Zaakceptowano do druku. 2010.12.10

Piśmiennictwo 1. Zakażenia układu oddechowego. Wytyczne Rozpoznawania i Leczenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc. 2010; α-medica Press. 2. Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355-2365. 3. Veeramachaneni SB, Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *COPD* 2006; 3: 109-115. 4. Prevention of pneumococcal disease - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997; 46 (RR-8):1-24. 5. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated December 2009. www.goldcopd.com. Assessed 28OCT2010. 6. Droszcz W. Astma. PZWL, Warszawa 2010. 7. Rackemann FM, Burrage WS, Irwin JW. Intrinsic asthma. *Postgrad Med* 1950; 8: 134-140. 8. Erika von Mutius. Of attraction and rejection-asthma and the microbial world. *N Engl J Med* 2007; 357: 1545-1547. 9. Barnes P. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? Sensitization of bronchi and upper airways to a dermatophyte antigen. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1145-1151. 10. Qun Nu Hong, Wei Chu. Role of infections in the induction and development of asthma: genetic and inflammatory drivers. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5: 97-109. 11. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 872-897. 12. Jounio U, Juvonen R, Bloigu A. Pneumococcal carriage is more common in asthmatic than in nonasthmatic young men. *Clin Respir J* 2010; 4: 222-229. 13. Sevin CM and Peebles RS Jr. Infections and asthma: new insights into old ideas. *Clin Exp Allergy* 2010; 40, 1142-1154. 14. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F i wsp. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007; 357: 1487-1495. 15. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K i wsp. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4978. doi: 10.1136/bmj.c4978. 16. Keski-Nisula L, Katila ML, Remes S i wsp. Intrauterine bacterial growth at birth and risk of asthma and allergic sensitization among offspring at the age of 15 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1305-1311. 17. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E i wsp. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2082-2090. 18. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP i wsp. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 719-723. 19. Lee TA Weaver FM Weiss KB. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patient with COPD and asthma. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 62-67. 20. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax* 2010; 65: 698-702. 21. Hartert TV. Are persons with asthma at increased risk of pneumococcal infections, and can we prevent them? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:724-725. 22. GINA (Global Initiative for Asthma) updated 2009. www.ginasthma.com. 23. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej. Panel ekspertów pod przewodnictwem J. Kruszewskiego, 2008. 24. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 1102. *MMWR* 2010; 59: 1102-1106. 25. CDC. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2010;59:258-261. 26. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the Prevention of Streptococcus pneumoniae Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010; 126: 186-190.

Zamknij

Drukuj