

## Diagnosi e trattamento della polmonite in pediatria

La polmonite è un'infezione frequente potenzialmente fatale nel bambino. Nelle infezioni acquisite in comunità, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ed i virus respiratori sono i patogeni più frequenti. La tachipnea ed i rantoli sono reperti suggestivi ma non sufficientemente sensibili e solo un radiogramma del torace può confermare la diagnosi. Il trattamento antibiotico varia in rapporto ai patogeni e, in regime ambulatoriale, i macrolidi devono essere considerati i farmaci di scelta. Nei pazienti ospedalizzati, sulla base del quadro clinico e della gravità della malattia, devono essere presi in considerazione l'amoxiclavulanico o le cefalosporine di terza generazione, associate ai macrolidi. Il recupero è generalmente rapido e, in assenza di complicazioni, ulteriori indagini radiografiche e controlli clinici non sono necessari.

### Diagnosis and treatment of pneumonia in children

#### Summary

Pneumonia is a common and potentially fatal infection among children. *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and respiratory viruses are the most frequent pathogens found in community acquired infections. Tachypnea and rales are indicative but not sufficiently sensitive findings, and only a chest x-ray can confirm the diagnosis. Antibiotic treatment varies according to the pathogen, and macrolides are considered the first-line drugs for outpatients. In the case of hospital patients, amoxicillin/clavulanic acid or third-generation cephalosporins may be taken into consideration together with macrolides according to the clinical conditions and severity of the disease. Recovery is generally rapid and, if there are no complications, follow-up X-ray investigations and check-ups are unnecessary.

Principi N. Diagnosis and treatment of pneumonia in children. *Trends Med* 2003; 3(2):83-94.

© 2003 Pharma Project Group srl

Key words:  
**pneumonia  
children  
infection**

**I**n era pre-antibiotica le polmoniti di comunità (CAP) rappresentavano una delle più comuni cause di morte in età pediatrica, sia nei Paesi a maggiore sviluppo economico sia nel Terzo Mondo. Ai nostri giorni, la disponibilità di molti antibiotici capaci di eradicare pressoché tutti i batteri responsabili di queste malattie ha fortemente ridimensionato, almeno nei Paesi industrializzati, l'insieme dei problemi ad esse connessi, cosicché, là dove il Sistema Sanitario assicura le cure migliori, il rischio di morte è oggi limitato quasi esclusivamente ai casi che si realizzano in bambini già sofferenti per patologie concomitanti: cardiopatici, soggetti con importanti alterazioni metabo-

liche, cerebropatici, pazienti con significative alterazioni anatomiche e funzionali dell'albero respiratorio, immunodepressi<sup>1-3</sup>. Una prognosi fortemente negativa per le CAP che colpiscono il soggetto altrimenti sano è, tuttavia, ancora presente nei Paesi in via di sviluppo, ove le ristrettezze economiche limitano la possibilità di prescrivere gli antibiotici più efficaci e più sicuri. Malgrado la riduzione del rischio di morte, le CAP restano, anche nei Paesi industrializzati, un problema clinico importante perché la loro elevata frequenza, rimasta sostanzialmente immutata nel tempo, comporta per migliaia di famiglie ed il Sistema Sanitario grande impegno economico e sociale. La polmonite

 **Nicola Principi**  
Istituto di Pediatria  
Università di Milano  
Via della Commenda, 9  
20122 Milano

dei soggetti di età pediatrica resta, infatti, ancora oggi, la più importante malattia respiratoria infantile in tutto il mondo, indipendentemente dalla razza e dal livello socioeconomico, e si associa ad elevati costi gestionali conseguenti, soprattutto, all'elevata frequenza di ospedalizzazione: in Europa il 50% dei bambini con questa patologia è soggetto a ricovero.

Per una buona prognosi, sostanzialmente legata al corretto utilizzo degli antibiotici, è fondamentale una diagnosi precisa ed un intervento terapeutico corretto e tempestivo. Tuttavia, rispetto all'adulto ed all'anziano, per i quali egualmente valgono i concetti sopra esposti, in pediatria sia il problema diagnostico che quello terapeutico appaiono più complessi<sup>4-6</sup>. Le difficoltà di collaborazione del bambino rendono infatti particolarmente arduo ottenere dati clinici e di laboratorio utili alla formulazione di una diagnosi completa e precisa, mentre la variabilità eziologica della patologia respiratoria pediatrica costituisce un indiscutibile ostacolo nella definizione della terapia ottimale.

### Problemi diagnostici

Sul piano pratico il primo problema diagnostico che si presenta al pediatra di fronte ad un bambino che ha febbre, tosse e respira con una certa difficoltà, è quello di differenziare la polmonite dalla restante patologia delle basse vie aeree. Ciò è ovviamente facile nei casi nei quali l'interessamento del parenchima polmonare è molto importante perché, anche nel lattante o nel bambino della prima infanzia, l'obiettività toracica è così eclatante da essere facilmente evidenziata anche dai

medici meno esperti. Le problematiche più rilevanti sorgono per i casi più lievi ed in quelli iniziali, nei quali la diagnostica differenziale tra le forme che hanno interessato il polmone e quelle che sono limitate alla trachea o ai bronchi non è sempre agevole. E' questo un punto critico dell'approccio al bambino con patologia delle basse vie aeree perché le forme bronchiali sono in oltre il 60% dei casi dovute a virus, mentre le polmoniti sono più spesso di eziologia batterica. Ciò impone un diverso approccio terapeutico, con la scelta di antibiotici *ad hoc* per le polmoniti e con un atteggiamento di attesa per le tracheiti e le bronchiti. Una possibile soluzione è quella di eseguire una radiografia del torace, ma è facilmente comprensibile come una scelta di questo genere, se sistematica, porterebbe ogni bambino ad un'esagerata esposizione alle radiazioni, considerato che ciascuno di essi va incontro, nell'arco dei primi 6-7 anni di vita, a ripetuti episodi, prevalentemente bronchitici, di infezione respiratoria bassa. Inoltre, nella pratica quotidiana il ricorso alla radiografia non è sempre agevole per le difficoltà organizzative legate alla necessità di trasferire il bambino dal domicilio alla radiologia e per i costi di gestione della malattia, inevitabilmente innalzati dall'utilizzo di questo mezzo diagnostico. L'esecuzione della radiografia del torace resta, quindi, limitata ai casi con elevata probabilità di grave interessamento polmonare e a quelli per i quali è già prevedibile il ricovero e che, quindi, in ogni caso dovrebbero essere trasferiti nel nosocomio più vicino. In presenza di forme più lievi, il modo più semplice ed attendibile per differenziare i casi con patologia polmonare da

quelli con semplice interessamento bronchiale è quello di valutare la frequenza respiratoria, ricordando che questa si eleva in modo sensibile solo quando il polmone è lesa<sup>5-7</sup>. Naturalmente la valutazione va fatta con il piccolo paziente tranquillo e a riposo, senza dimenticare che nelle prime epoche di vita i valori sono più elevati che nelle età successive e che la febbre provoca un innalzamento di circa 10 atti al minuto per ogni grado di ipertermia. In pratica, quindi, si considerano fortemente sospetti di interessamento polmonare i casi nei quali la frequenza respiratoria è superiore ai 60 atti al minuto nei bambini di età inferiore ai 2 mesi, a 50 atti in quelli di età compresa tra i 2 mesi e l'anno e a 40 atti in quelli più grandi<sup>1-3</sup>.

### Quale terapia?

Dopo avere posto diagnosi di polmonite, il passo successivo è quello di impostare la terapia. In teoria, le forme virali non dovrebbero essere trattate a meno che non esista una sovrainfezione batterica, mentre quelle dovute primitivamente a batteri dovrebbero ricevere l'antibiotico di scelta per il patogeno in causa. La differenziazione dei casi batterici da quelli virali o misti non è, tuttavia, affatto facile e, in pratica, è possibile solo in un numero di casi estremamente ridotto. Ciò deriva dal fatto che non vi sono elementi clinici caratteristici e che neppure i dati di laboratorio, quelli microbiologici e quelli radiologici sono dirimenti<sup>7-19</sup>.

Gli indici infiammatori, infatti, si modificano sempre e, anche se possono risultare più elevati nei casi batterici, spesso rientrano in un intervallo patologico così ampio e comune alle varie

eziologie che non è possibile ottenere da essi informazioni precise. Infatti, se un agente virale è in grado di causare un'infezione di tipo invasivo (come ad esempio possono fare adenovirus e virus influenzali), la risposta dell'ospite è massiva e assomiglia a quella presente nelle infezioni invasive di tipo batterico. Allo stesso modo, le infezioni batteriche limitate alla mucosa assomigliano alle infezioni virali di lieve entità per quanto riguarda segni, sintomi e valori degli indici infiammatori.

Per quanto riguarda i riscontri microbiologici, questi sono da un lato difficili da ottenere nel bambino che non offre la collaborazione necessaria alla raccolta corretta del campione, dall'altro condizionati dalla disponibilità di un laboratorio sufficientemente attrezzato e capace di dare risposte in tempi ragionevolmente brevi. La raccolta dell'espettorato, infatti, è molto problematica nel bambino di età inferiore agli 8 anni, anche dopo stimolazione con soluzione salina ipertonica e, in ogni caso, il rischio di contaminazione con la saliva è elevato. La flora bat-

terica ritrovata nel tampone faringeo e nasale o nell'aspirato nasofaringeo non rappresenta con certezza quella presente nelle vie aeree inferiori perché i classici batteri respiratori responsabili di patologia polmonare sono spesso "portati" a livello delle vie aeree superiori dal soggetto sano (figura 1)<sup>20-25</sup>.

Meno dubbio è, invece, il riscontro di un virus patogeno nelle secrezioni respiratorie, perché non vi sono quasi mai portatori sani di virus. In questo caso, tuttavia, il limite è rappresentato dalla scarsa disponibilità di test rapidi, attendibili e di facile esecuzione o dalla necessità di dover ricorrere per l'identificazione a metodiche di biologia molecolare complesse e costose. Nel momento in cui vengono eseguiti esami ematochimici, l'emocoltura va sempre praticata, ma la positività non supera il 5-10% dei casi. La ricerca di una risposta sierologia specifica verso virus e batteri è utile soprattutto a fini epidemiologici ma non per un approccio terapeutico immediato: infatti, nei comuni laboratori, la risposta viene fornita dopo parecchi giorni e sono necessari, inoltre, due

**La diagnostica invasiva è indicata in pediatria solo per forme molto gravi o complicate di patologie pre-esistenti.**

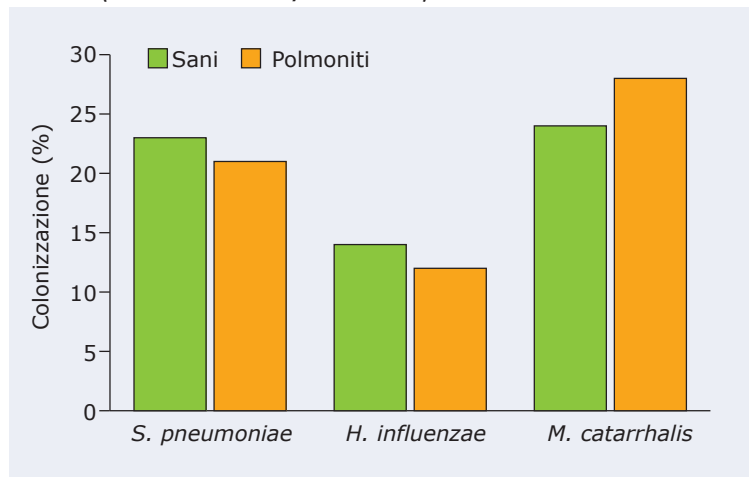
campioni di siero (uno prelevato in fase acuta e uno a distanza di almeno 3-4 settimane dall'esordio della malattia) per avere dati adeguati. Esistono anche tecniche invasive di accertamento eziologico:

- broncoscopia con lavaggio broncoalveolare
- aspirazione transtracheale
- puntura polmonare transcutanea con aspirazione;

queste metodiche, però, considerata l'invasività, vanno utilizzate solo in soggetti ricoverati per forme estremamente gravi o complicate di patologie pre-esistenti e non sono eticamente proponibili nel bambino sano (tabella 1).

Le immagini radiologiche, invece, utili per la certezza diagnostica della presenza di polmonite, sono di solito aspecifiche nell'inquadramento eziologico del processo in atto. La presenza di focolai che coinvolgono contemporaneamente diversi lobi o segmenti polmonari è espressione unicamente dell'invasività della forma infettiva e dell'incapacità delle difese dell'organismo di arginarla. Così, focolai di addensamento grandi o multipli, specie quando accompagnati da versamento pleurico, indicano la gravità clinica nel singolo caso e non l'agente eziologico. Soprattutto da dimenticare la vecchia suddivisione delle forme sostenute dai batteri classici dalle forme sostenute dai cosiddetti atipici, virus inclusi, sulla base della presenza, rispettivamente, di consolidamento lobare o sublobare e

**Figura 1.** Colonizzazione nasofaringea in bambini sani e con polmonite. (Adattata da Nohynek et al.<sup>25</sup>).



**Tabella 1.** Test microbiologici per la diagnosi etiologica di polmonite.

Test	Vantaggi	Limiti
Emocoltura	Di facile esecuzione	Bassa sensibilità
Coltura dell'espettorato	Di facile esecuzione	Non accurato
Tampone nasofaringeo	Di facile esecuzione	Scarsa correlazione con i dati polmonari
Aspirato bronchiale	Alta sensibilità e specificità	Alta invasività
Aspirato tracheale	Alta sensibilità e specificità	Alta invasività
Lavaggio bronco alveolare	Alta sensibilità e specificità	Alta invasività

di infiltrato reticolo-nodulare interstiziale. Esistono ormai numerosi dati che indicano che tutti gli agenti infettivi possono dare tutti i possibili quadri radiologici e che nel singolo paziente non esiste la possibilità di ascrivere un certo reperto radiografico ad un ben preciso agente etiologico<sup>25-30</sup>.

In pratica, quindi, un orientamento pressoché sicuro si ha solo in pochissimi casi, quando tutte le variabili indirizzano alla stessa conclusione e le informazioni epidemiologiche suggeriscono come più probabile una certa etiologia. Inoltre, un certo orientamento è possibile quando gli agenti teoricamente in causa sono pochi e almeno uno di essi tende sempre a causare quadri clinico-radiologici molto precisi (vedi oltre quanto riferito alla terapia delle CAP nel

bambino di età compresa tra 4 settimane e 3 mesi).

La difficoltà di porre una precisa diagnosi eziologica nelle CAP in base ai parametri clinici e ai comuni esami di laboratorio spiega anche perché, nella pratica quotidiana, il pediatra tende ad usare gli antibiotici molto più spesso di quanto vorrebbe la reale frequenza delle forme batteriche. E' questo un atteggiamento precauzionale che, se fa discutere i puristi, non può essere criticato, soprattutto in considerazione della gravità della malattia e dei rischi connessi al mancato trattamento. Importante è, però, che l'uso degli antibiotici venga effettuato con raziocinio, tenendo conto della presumibile eziologia e delle possibili resistenze, nel rispetto degli schemi posologici codificati dagli esperti. A questo pro-

posito non si può non ricordare che gli agenti batterici causa di polmonite hanno importanza relativa se correlata all'età del paziente (tabella 2).

In particolare, nel neonato e nel lattante con meno di 4 mesi di vita i principali patogeni in causa sono i bacilli enterici Gram-negativi, streptococchi di gruppo B e D, *Staphylococcus aureus* e *Chlamydia trachomatis*; tra i 4 mesi e i 4 anni il più importante agente eziologico è *Streptococcus pneumoniae*, seguito da *Haemophilus influenzae* e da *Mycoplasma pneumoniae*; dopo i 4 anni di età il ruolo più rilevante è esercitato da *M. pneumoniae*, seguito da *S. pneumoniae* e da *Chlamydia pneumoniae* e da *H. influenzae*. I limiti temporali delle varie eziologie non sono, tuttavia, così netti come la schematizzazione riportata nella tabella 2 potrebbe far

**Tabella 2.** Principali batteri causa di CAP nel bambino in rapporto all'età.

	0-3 settimane	4 settimane - 3 mesi	4 mesi - 4 anni	> 5 anni
<i>S. pneumoniae</i>	+	++	++++	++
<i>H. influenzae</i>	+	+	++	±
<i>S. pyogenes</i>	—	+	+	+
<i>S. aureus</i>	++	++	+	+
<i>S. agalactiae</i>	+++	+	-	-
<i>E. coli</i>	++	+	-	-
<i>M. pneumoniae</i>	-	+	++	++++
<i>C. pneumoniae</i>	-	+	+	++
<i>C. trachomatis</i>	++	+	-	-
Anaerobi	-	-	+	+

++++ molto comune; +++ comune; ++ relativamente poco comune; + raro

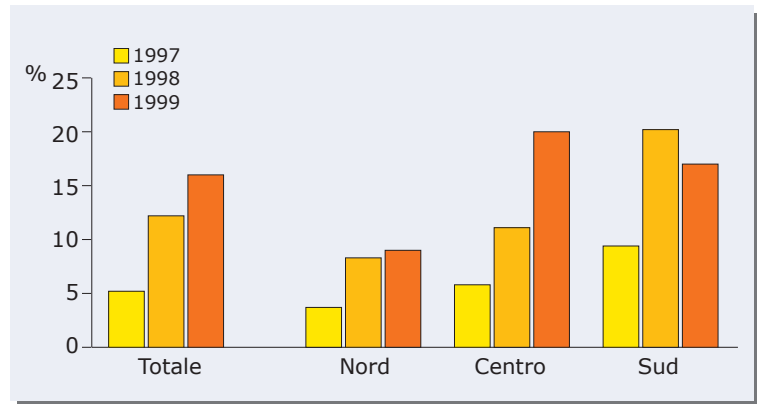
pensare. Segnalazioni recenti sembrano, infatti, indicare che *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*, un tempo considerati esclusivi del bambino più grande e dell'adolescente, sono dimostrabili, in un rilevante numero di casi, anche nel soggetto di età prescolare. Inoltre, negli ultimi anni sono stati anche evidenziati problemi di resistenza che riguardano rispettivamente *H. influenzae* (resistenza ad amoxicillina) e *S. pneumoniae* (resistenza alla penicillina, ai macrolidi e a molti altri antibiotici). La distribuzione geografica delle resistenze, però, non è uniforme: in Italia quella di *H. influenzae* all'amoxicillina e quella di *S. pneumoniae* alla penicillina hanno dimensioni relativamente contenute (figura 2 e tabella 3), mentre è estremamente frequente la resistenza di *S. pneumoniae* ai macrolidi (figura 3)<sup>31-43</sup>.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, ne deriva che le raccomandazioni terapeutiche devono essere poste principalmente in relazione all'età del paziente e all'epidemiologia delle sensibilità e/o resistenza delle singole specie batteriche.

### Soggetti di età inferiore ai 30 giorni

Il neonato, per il quale è più probabile che l'etiologia della pol-

**Figura 2.** Resistenza di *H. influenzae* all'amoxicillina in Italia. (Dati da Osservatorio Epidemiologico Italiano, 2000).



monite non sia stata acquisita in comunità ma derivi direttamente dalla madre, dalla sala parto o dal nido, deve essere considerato come un soggetto immunocompromesso e merita un trattamento aggressivo con antibiotici somministrati per via parenterale, indirizzati in prima battuta verso i cocci Gram-positivi e i bacilli Gram-negativi. Poiché la sensibilità dei germi tipici dei primi mesi di vita non è sostanzialmente mutata in questi ultimi anni, la prescrizione dell'associazione ampicillina-gentamicina (o uno degli altri aminoglicosidi), da tempo indicata di scelta, resta la soluzione migliore, con una cefalosporina a largo spettro di seconda o terza generazione come possibile alternativa. In caso si decida di

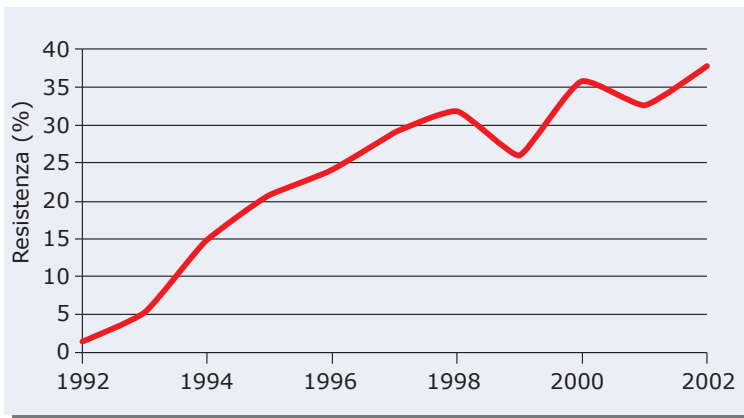
scegliere questa seconda possibilità si deve, comunque, ricordare che le cefalosporine non coprono la *Lysteria monocytogenes*, un patogeno non comune, ma possibile, nel neonato, specie se prematuro (tabella 4)<sup>44-47</sup>.

### Bambini di età compresa tra le 4 settimane e i 3 mesi

In questa fascia d'età, *S. pneumoniae* and *C. trachomatis* sono, in ogni parte del mondo, i più importanti patogeni responsabili di CAP. Un ruolo significativo può essere giocato anche da *Bordetella pertussis*. Inoltre, va ricordato che questi sono i soli bambini per i quali la valutazione clinico-radiologica può essere utile a definire l'etiologia della malattia, orientando la prescrizione

**Tabella 3.** Resistenza di *S. pneumoniae* (%) alla penicillina in Italia.

Anno	Intermedia	Alta	Progetto	Bibliografia
1992	14,3	0	Alexander	J. Chem, 1999
1995	9,2	0,8	Alexander	J. Chem, 1999
1996	4,2	4,6	Alexander	J. Chem, 1999
1997	10,3	4,0	OEI	MDR, 2001
1998	8,9	3,8	OEI	MDR, 2001
1999	6,1	4,1	OEI	MDR, 2001
2000	10,0	4,5	SEMPRE; Protekt	SIC, 2001; JAC, 2002
2001	6,2	5,0	SEMPRE	SIC, 2001
2002	5,0	13,6	SEMPRE	SIM, 2002

**Figura 3.** Evoluzione della resistenza di *S. pneumoniae* ai macrolidi in Italia.

degli antibiotici: se associata a limitata o nulla elevazione della temperatura corporea e a tosse importante, la presenza di una radiografia del torace che mostri infiltrati interstiziali suggerisce l'etiologia da *C. trachomatis* o *B. pertussis* e la prescrizione antibiotica deve coprire entrambi questi agenti infettivi. I macrolidi sono la sola classe di antibiotici attiva contro questi patogeni che può essere utilizzata nel bambino cosicché la prescrizione di uno di questi composti

**Tabella 4.** Trattamento antibiotico della polmonite comunitaria del bambino.

Gruppi di età	Principali batteri	Antibiotici di scelta
Dalla nascita a 3 settimane	Streptococchi di gruppo B, Batteri enterici Gram-negativi, <i>Listeria monocytogenes</i>	Somministrare ampicillin e gentamicin (calcolare i dosaggi in funzione dell'età gestazionale e/o del peso)
Da 4 settimane a 3 mesi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Bordetella pertussis</i>	Se il paziente è senza febbre somministrare eritromicina orale (30-40 mg/kg/die in 3-4 dosi per 10 giorni) o claritromicina orale (15 mg/kg/die in 2 dosi per 10 giorni) o azitromicina (10 mg/kg/die in dose singola per 3 giorni)* Se il paziente è febbrile, somministrare amoxicillina orale (90 mg/kg/die in 3 dosi) o, nei casi più gravi, ampicillina i.v. (100-150 mg/kg/die in 3 dosi) o cefotaxime i.v. (100-150 mg/kg/die in 3 dosi) o ceftriaxone i.v. (100 mg/kg/die in dose singola)
Da 4 mesi a 4 anni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Somministrare amoxicillin+acido clavulanico (70-90 mg/kg/die in 3 dosi) o, nei casi più gravi, ampicillina+sulbactam i.v. (100-150 mg/kg/die in 3 dosi) o cefotaxime i.v. (100-150 mg/kg/die in 3 dosi) o ceftriaxone i.v. (100 mg/kg/die in dose singola) Se dopo 48-72 ore la terapia sembra fallire, somministrare eritromicina (30-40 mg/kg/die in 3-4 dosi per 10 giorni) o claritromicina orale o parenterale (15 mg/kg/die in 2 dosi per 10 giorni) o azitromicina orale (10 mg/kg/die in dose singola per 3 giorni) Per le forme più gravi, somministrare una combinazione di un β-lattamico+ un macrolide
Da 5 a 15 anni	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Somministrare eritromicina (30-40 mg/kg/die in 3-4 dosi per 10 giorni) o claritromicina (15 mg/kg/die in 2 dosi orale o parenterale per 10 giorni) o azitromicina (10 mg/kg/die in dose singola per tre giorni); se la terapia fallisce dopo 48-72 ore, o per le forme più gravi, aggiungere i.v. ampicillina (100-150 mg/kg/die in 3 dosi) o i.v. cefotaxime (100-150 mg/kg/die in 3 dosi) o i.v. ceftriaxone (100 mg/kg/die in dose singola)

\*Nel lattante di età inferiore alle 6 settimane, la terapia con claritromicina o azitromicina è preferibile a quella con eritromicina per la dimostrata correlazione fra quest'ultimo antibiotico e l'insorgenza di stenosi ipertrofica del piloro.

è da molti anni considerata di scelta in queste situazioni, tanto più che entrambi questi batteri non hanno sviluppato resistenze. Al contrario, quando il quadro clinico è più impegnativo e la radiografia del torace mostra infiltrati alveolari con o senza versamento, è più probabile la presenza di *S. pneumoniae*. In questo caso, considerando il problema della possibile resistenza di questo germe ai macrolidi, la soluzione più logica è quella di utilizzare un antibiotico beta-lattamico per via parenterale (tabella 4)<sup>48-59</sup>.

### **Bambini di età compresa tra 4 mesi e 4 anni**

Nei bambini tra i 4 mesi e i 4 anni di vita *S. pneumoniae* è il patogeno più importante, anche se i batteri atipici, soprattutto *M. pneumoniae*, possono giocare un ruolo di rilievo nella determinazione della CAP, specie se si considerano i soggetti che appartengono alla fascia di età più vicina al limite superiore di questo gruppo. Il peso di *H. influenzae* è certamente inferiore a qualche lustro fa, soprattutto se si considerano i casi sostenuti dal tipo B e le aree geografiche ove il vaccino specifico è stato introdotto da tempo e largamente utilizzato. In ogni caso, poiché le forme sostenute dai ceppi non tipizzabili sono tuttora presenti, questo patogeno va attentamente considerato nella scelta della terapia antibiotica, specie se il paziente vive in una regione ove la prevalenza degli stipiti

betalattamasi produttori e, quindi, amoxicillino resistenti, è particolarmente elevata. La presenza tra i possibili patogeni sia di batteri classici che di atipici, rende la scelta della terapia antibiotica assai poco agevole. Fino alla fine degli anni '80 i macrolidi potevano essere utilizzati in monoterapia perché all'epoca questi agenti infettivi erano sensibili a tutti i composti appartenenti a questa classe di antibiotici. L'emergenza di resistenza di *S. pneumoniae* ai macrolidi ha reso assai discutibile l'impiego di questi farmaci in monoterapia. Da un punto di vista teorico i macrolidi potrebbero essere utilizzati contro *S. pneumoniae* dichiarato *in vitro* resistente se la resistenza è dovuta alla presenza del gene *mef* ed è, quindi, fenotipicamente codificata nel fenomeno dell'efflusso. In questo caso, infatti, le elevate concentrazioni raggiunte da tutti i macrolidi nei tessuti respiratori possono egualmente consentire di superare le MIC dei patogeni infettanti e di eradicare i germi presenti nel focolaio infettivo (tabella 5)<sup>60-72</sup>.

Tuttavia, poiché la definizione del tipo di resistenza presente nel singolo caso non è possibile nella pratica clinica quotidiana, in presenza di *S. pneumoniae* definito *in vitro* resistente ai macrolidi la scelta di un antibiotico diverso è obbligatoria. D'altra

parte, recenti segnalazioni sottolineano che fallimenti della terapia con macrolidi possono presentarsi, pur se con frequenza assai inferiore a quella dei casi sostenuti da germi con resistenza legata alla modificazione del target ribosomiale, anche in casi nei quali è dimostrata la presenza di *S. pneumoniae* con il gene *mef*. Il superamento di questo problema può avvenire attraverso due vie diverse. La prima, consigliabile per i casi più gravi, è quella di usare una terapia di combinazione, associando un macrolide, utile per gli atipici, con un betalattamico parenterale, potenzialmente attivo sia su *S. pneumoniae* sia su *H. influenzae*. Il betalattamico deve essere betalattamasi-resistente e deve essere somministrato ad un dosaggio utile a coprire gli stipiti penicillino-resistenti (per esempi, amoxicillina più acido clavulanico, 100 mg/kg/die come amoxicillina, in 3 dosi). La seconda, raccomandabile nei casi più lievi, è quella che prevede l'impiego di un antibiotico betalattamico orale resistente alle betalattamasi ad un dosaggio presumibilmente efficace contro ogni tipo di *S. pneumoniae* (per esempio, amoxicillina più acido clavulanico, 80-90 mg/kg/die come amoxicillina, in 3 dosi) e valutare la situazione dopo 48-72 ore, aggiungendo un macrolide solo nel caso di decorso cli-

**Tabella 5.** MIC di vari macrolidi nei confronti di *Streptococcus pneumoniae* in relazione al tipo di resistenza.

	<b>Eritromicina</b>	<b>Claritromicina</b>	<b>Azitromicina</b>
<b>ERM B</b>			
MIC 90	>32	>128	>32
RANGE	0,25 - >32	0,25 - >128	1 - >32
<b>MEF E</b>			
MIC 90	8	4	8
RANGE	0,5 - >32	0,06 - 8	0,5 - >32

**Le raccomandazioni terapeutiche devono fondarsi sia sull'età del paziente sia sulla conoscenza dei patogeni infettivi.**

nico non soddisfacente o si sospetti la possibile presenza dei batteri atipici (tabella 4)<sup>44,49-53</sup>.

### **Bambini di età superiore a 5 anni**

In questo gruppo di bambini *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* sono i batteri principali anche se *S. pneumoniae* gioca ancora un ruolo etiologico significativo. Anche se *H. influenzae* non ha più particolare rilievo, la terapia antibiotica deve ancora coprire sia un atipico che i due atipici e deve quindi di nuovo superare il problema della resistenza di *S. pneumoniae* ai macrolidi. Da qui il suggerimento di mantenere lo stesso schema terapeutico visto per i soggetti più giovani. Nei casi più gravi, può essere prescritta la terapia di combinazione comprendente un macrolide associato all'ampicillina parenterale a dosaggio elevato, mentre in quelli più lievi, considerando che il rischio della presenza degli atipici è, in questa fascia d'età, molto consistente, può essere utile iniziare con un macrolide orale, aggiungendo il betalattamico, sempre per via orale, dopo 48-72 ore, se la terapia iniziale non sembra funzionare (tabella 4).

### **Altri suggerimenti terapeutici**

È importante ricordare, inoltre, che la maggior parte dei bambini immunocompetenti con CAP può essere curata a domicilio con antibiotici somministrabili per via orale. È consigliato il ricovero solamente nei lattanti con meno di 6 mesi di vita, nei pazienti immunocompromessi, in presenza di ipossiemia o di insufficienza respiratoria, in caso di incapacità ad alimentarsi e a bere o in assenza di risposta ai trattamenti antibiotici per via orale.

**Tabella 6.** Sierotipi di *S. pneumoniae* responsabili di polmonite in bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni. (Dati da Esposito S, et al. 2003<sup>78</sup>).

Sierotipo di <i>S. pneumoniae</i>	N. di casi (%)
1	16 (31,4)
14	11 (21,6)
9V	6 (11,8)
4	4 (7,8)
6B	4 (7,8)
19F	4 (7,8)
18C	3 (5,9)
23F	2 (3,9)
5	1 (2,0)

Si ricorda, infine, l'utilità di una terapia di supporto, che consiste principalmente nel garantire al bambino una buona idratazione e un'adeguata ossigenazione con corretti valori di umidità. In caso di iperpiressia è efficace il paracetamolo come sintomatico. È del tutto inutile, invece, l'uso di mucolitici ed espettoranti ed è controindicato l'impiego indiscriminato di sedativi della tosse. Altrettanto inutile, o addirittura controindicato, almeno in certi casi, è l'impiego della fisioterapia.

### **Possibile impatto dei vaccini coniugati sull'epidemiologia e sul trattamento della CAP del bambino**

Negli ultimi anni due vaccini coniugati, capaci di influenzare positivamente l'epidemiologia e la terapia della CAP del bambino, sono stati messi a disposizione della classe medica. Il primo di questi, quello contro *H. influenzae* tipo B è in uso da più di 10 anni e, dove è stato utilizzato per vaccinazioni di massa, ha contribuito a ridurre in modo significativo la patologia polmonare dovuta a questo patogeno. Tuttavia, poiché parte delle CAP da *H. influenzae* sono dovute a

stipiti non tipizzabili, l'importanza di questo agente infettivo resta abbastanza rilevante e le caratteristiche della sua sensibilità non possono essere dimenticate, specie se ci si riferisce alla fascia d'età nella quale le CAP associate a questo patogeno sono relativamente comuni, vale a dire quella compresa tra i 4 mesi e i 4 anni.

Il possibile impatto del vaccino antipneumococcico eptavalente coniugato non è, al momento, ben definito<sup>73-84</sup>. Dati recenti (tabella 6) fanno, tuttavia, pensare che possa essere di grande rilievo dal momento che la gran parte dei sierotipi di pneumococco che determinano le CAP sono compresi tra quelli inclusi nel vaccino. D'altra parte, se si confrontano le patologie polmonari di cui soffrono i soggetti vaccinati e quelli non vaccinati si

---

**Nei bambini di età superiore a 5 anni il rischio di infezione sostenuta da atipici è molto elevato ed il trattamento con un nuovo macrolide, eventualmente integrato da una  $\beta$ -lattamina, è prudente.**

---



può dimostrare che i primi soffrono di un numero di malattie significativamente inferiore. A seconda che ci si riferisca alle sole diagnosi cliniche, agli episodi nei quali viene eseguita una radiografia del torace o a quelli confermati radiologicamente la riduzione risulta, rispettivamente del 4,3%, del 9,8% e del 17,7%. Inoltre, poiché molti degli stipti di pneumococco che presentano multiresistenza agli antibiotici sono inclusi nel vaccino, è ragionevole pensare che, anche se il vaccino non coprisse tutti i casi di polmonite pneumococcica, molti di quelli a mag-

gior rischio di fallimento terapeutico potrebbero essere evitati.

## Conclusioni

Un approccio razionale alla terapia della CAP del lattante e del bambino non è semplice né facile. Fra le difficoltà maggiori vanno annoverate le difficoltà nella identificazione dell'eziologia, l'emergenza di resistenze e la non chiara definizione dell'impatto del vaccino antipneumococcico coniugato. Ciò porta il pediatra a prescrivere antibiotici nella gran parte dei casi, in-

clusi molti di quelli che sono probabilmente dovuti a virus. Inoltre, le note difficoltà a differenziare le forme legate ai classici batteri da quelle secondarie ad infezione da batteri atipici, comporta la necessità di prescrivere, nei casi che interessano il bambino di età superiore a 4 mesi, una terapia di associazione tra un betalattamico e un macrolide in modo da coprire tutti i possibili potenziali patogeni. Differenti scelte di terapia antibiotica sono necessarie per il bambino più piccolo, in accordo con la differente eziologia della CAP in questi soggetti. **TJM**

## Bibliografia

1. **McIntosh K.** Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346:429-437.
2. **Selwyn BJ.** The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl. 8):S870-S888.
3. **Baqui AH, Black RE, Arifeen SE, et al.** Causes of childhood deaths in Bangladesh: results of a nationwide verbal autopsy study. *Bull WHO* 1998; 76:161-171.
4. **Brown PD, Lerner SA.** Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352:1295-1302.
5. **Marric TJ.** Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994; 18:501-515.
6. **Mulholland K.** Magnitude of the problem of childhood pneumonia. *Lancet* 1999; 354:590-592.
7. **McCracken GH.** Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:373-377.
8. **Bradley JS.** Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:592-598.
9. **Esposito S, Principi N.** Emerging resistance to antibiotics against respiratory bacteria: impact on therapy of community-acquired pneumonia in children. *Drug Res Up* 2002; 5:73-87.
10. **Juven T, Mertsola J, Waris M, et al.** Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:293-298.
11. **Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al.** Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:986-991.
12. **Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al.** Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:865-871.
13. **Jokinen C, Heiskanen L, Juonen H, et al.** Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137:977-988.
14. **Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al.** Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacteria infections in children 2 to 5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1345-1352.
15. **Principi N, Esposito S, Blasi F, et al.** the MOWGLI Study Group. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1281-1289.
16. **Harris JS, Kolokathis A, Campbell M, et al.** Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:865-871.
17. **Block S, Hedrick J, Hamerschlag MR, et al.** Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:471-477.
18. **Esposito S, Blasi F, Bellini F, et al.** the MOWGLI Study Group. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with pneumonia. *Eur Resp J* 2001; 17:241-245.
19. **Principi N, Esposito S.** Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:334-344.
20. **Ramsey BW, Marcuse EK, Foy HM, et al.** Use of bacterial antigen detection in the diagnosis of pediatric lower respiratory tract infections. *Pediatrics* 1986; 78:1-9.
21. **Turner RB, Lande AE, Chase P, et al.** Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr* 1987; 111:194-200.
22. **Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-**

- Evans N, *et al.* Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian children. I. Acute lower respiratory tract infections in infants presenting at the hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:33-41.
23. **Courtoy I, Lande AE, Turner RB.** Accuracy of radiographic differentiation of bacterial from non-bacterial pneumonia. *Clin Pediatr* 1989; 28:261-264.
  24. **Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, *et al.*** Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr* 1993; 82:360-363.
  25. **Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, *et al.*** Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:484-490.
  26. **Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M.** White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Resp J* 1997; 10:1125-1129.
  27. **Korppi M, Remes S.** Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Resp J* 2001; 17:623-627.
  28. **Moulin F, Raymond J, Lorrot M, *et al.*** Procalcitonin in children admitted to hospital with community-acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84:332-336.
  29. **Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T.** Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol* 2003 3:56-61.
  30. **Ruuskanen O, Mertsola J.** Childhood community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14:163-172.
  31. **Jadavji T, Law B, Lebel MH, *et al.*** A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Can Med Ass J* 1997; 156:S703-S711.
  32. **Finch R.** Community-acquired pneumonia: the evolving challenge. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl. 3):30-38.
  33. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests (M 100-S8). Villanova, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards 1998; Vol. 18.
  34. **Felmingham D, Gruneberg RN.** The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:191-203.
  35. **Kellner JD.** Drug-resistant Streptococcus pneumoniae infections: clinical importance, drug treatment, and prevention. *Semin Resp Infect* 2001; 16:186-195.
  36. **Doern GV, Bruggemann AB, Huynh H, *et al.*** Antimicrobial resistance with Streptococcus pneumoniae in the United States, 1997-98. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:757-765.
  37. **Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, *et al.*** Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of Streptococcus pneumoniae in North America: 1997 results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998; 27:764-770.
  38. **Schito GC, Debbia EA, Marchese A.** The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl. T1):3-9.
  39. **Marchese A, Mannelli S, Tonoli E, *et al.*** Prevalence of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae circulating in Italy: results of the Italian Epidemiological Observatory Survey (1997-1999). *Microb Drug Resist* 2001; 7:277-287.
  40. **Klugman KP.** Epidemiology, control and treatment of multiresistant pneumococci. *Drugs* 1996; 52 (Suppl. 2):42-46.
  41. **Bauer T, Ewig S, Marcos MA, *et al.*** Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia. How important is drug resistance? *Med Clin North Am* 2001; 85:1367-1379.
  42. **Mlynarczyk G, Mlynarczyk A, Jeljaszewicz J.** Epidemiological aspects of antibiotic resistance in respiratory pathogens. *Intern. J Antimicrob Agents* 2001; 18:497-502.
  43. **Mouz N, Gordon E, Di Guilmi AM, *et al.*** Identification of a structural determinant for resistance to beta-lactam antibiotics in Gram-positive bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13403-13406.
  44. **Zhao G, Yeh WK, Carnahan RH, *et al.*** Biochemical characterisation of penicillin-resistant and sensitive penicillin binding protein 2x transpeptidase activities of Streptococcus pneumoniae and mechanistic implications in bacterial resistance to beta-lactam antibiotics. *J Bacteriol* 1997; 179:4901-4908.
  45. **Effelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, *et al.*** Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-1408.
  46. **Tan TQ, Mason EO JR, Barson WJ, *et al.*** Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-non-susceptible Streptococcus pneumoniae. *Pediatrics* 1998; 102:1369-1375.
  47. **Friedland IR.** Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr J Infect Dis* 1995; 14:885-890.
  48. **Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH.** Break-through bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998; 132:174-176.
  49. **Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, *et al.*** Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatrics* 1999; 103:409-413.
  50. **Choi EH, Lee HJ.** Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Korean children. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1346-1354.
  51. **American Academy of Pediatrics.**

- trics Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics* 1997; 99:289-299.
52. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, *et al.* Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90:223-229.
  53. Haight TH, Finland M. Resistance of bacteria to erythromycin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 81:183-188.
  54. Dixon JM. Pneumococcus resistant to erythromycin and lincomycin. *Lancet* 1967; i:573.
  55. Garau J. The clinical impact of macrolide resistance in pneumococcal respiratory infections. *Intern J Antimicrob Agents* 2001; 18 (Suppl. 1):S33-S38.
  56. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, *et al.* Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. Surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1901-1908.
  57. Thornsberry C, Jones ME, Hickey ML, *et al.* Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in the United States, 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:749-759.
  58. Thornsberry C, Sahm DF. Antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens: results of an international surveillance study. *J Chemother* 2000; 46 (Suppl. 1):15-23.
  59. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, *et al.* Extremely high incidence of macrolide and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1999; 37:897-901.
  60. Marchese A, Tonoli E, Debbia EA, *et al.* Macrolide resistance mechanisms and expression of phenotypes among *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:461-464.
  61. Amsden GW. Pneumococcal macrolide resistance - myth or reality? *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:1-6.
  62. Marchese A, Tonoli E, Balistrieri G, *et al.* Antibiotic susceptibility patterns and serotypes of antibiotic resistant and invasive *Streptococcus pneumoniae* strains circulating in Italy. *Microb Drug Resist* 2000; 6:163-170.
  63. Marchese A, Schito GC. Resistance patterns of lower respiratory tract pathogens in Europe. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16 (Suppl. 1):S25-29.
  64. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:557-584.
  65. Bukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, *et al.* Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1693-1699.
  66. Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, *et al.* Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of  $\beta$ -lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:292-297.
  67. Von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, *et al.* Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:744-750.
  68. Principi N, Esposito S. Comparative tolerability of erythromycin and newer macrolide antibacterials in paediatric patients. *Drug Safety* 1999; 20:25-41.
  69. Jackson MA, Burry VF, Olson LC, *et al.* Breakthrough sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:1049-1051.
  70. Garau J, Lonks JR, Gomez L, *et al.* Failure of macrolide therapy in patients with bacteremia due to macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*. Fifth International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, Seville, Spain, 2000. Abstract 7.09.
  71. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, *et al.* Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA* 2001; 286:1857-1862.
  72. File TJ Jr. Community-acquired pneumonia: new guidelines for management. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:161-164.
  73. Heath PT, McVernon J. The UK Hib vaccine experience. *Arch Dis Child* 2002; 86:396-399.
  74. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children - United States, 1998-2000. *JAMA* 2002; 287: 2206-2207.
  75. Obaro SK, Enwere GC, Deloria M, *et al.* Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine in combination with diphtheria, tetanus toxoid, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:940-947.
  76. Juven T, Mertsola J, Toikka P, *et al.* Clinical profile of serologically diagnosed pneumococcal pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1028-1033.
  77. Tan TQ, Mason EO, Wald ER, *et al.* Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002; 110:1-6.
  78. Esposito S, Madore DV, Giroini S, *et al.* Theoretic coverage of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of community-acquired pneumonia in children in Italy. *Vaccine* 2003; in press.
  79. Black SB, Shinefield HR, Ling S, *et al.* Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:810-815.
  80. Madhi SA, Cumin E, Klugman KP. Defining the potential impact of conjugate bacterial polysaccharide-protein vaccines in reducing the burden of pneumonia in human immunodeficiency virus type 1-infected and -uninfected children.

Pediatr Infect Dis J 2002; 21:393-399.

- 81. Ray GT, Butler JC, Black SB, et al.** Observed costs and health care use of children in a randomized controlled trial of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:361-365.
- 82. Feikin DR, Klugman KP.** Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2002; 35:547-555.
- 83. Darkes MJ, Plosker GL.** Pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar; PNCRM7): a review of its use in the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infection. *Pediatr Drugs* 2002; 4:609-630.
- 84. Whitney CG, Pickering LK.** The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:961-970.