

Nekrotizujúca pneumónia u detí

Klinická charakteristika pacientov hospitalizovaných na 1. detskej klinike LF UK a DFNSP v rokoch 2004–2008

MUDr. Peter Čižnár, CSc.¹, MUDr. Tatiana Sipekiová¹, MUDr. Vladimír Cingel², MUDr. Juraj Kirňák², MUDr. Andrea Černianska¹, MUDr. Katarína Fabriciová¹, MUDr. Dana Lackovičová³, doc. MUDr. Oľga Červeňová, PhD.¹

¹ 1. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

² Klinika detskej chirurgie DFNSP, Bratislava

³ Rádiologické oddelenie DFNSP, Bratislava

Počet prípadov detí s komplikovaným priebehom pneumónie získanej v komunite sa v ekonomicky vyspelých krajinách podľa viacerých zdrojov zvyšuje. Na 1. detskej klinike LF UK a DFNSP tvoria deti s diagnózou pneumónia v priemere 5,8 % všetkých pacientov. V poslednom roku sme zaznamenali štyri prípady komplikovaných pneumónií s röntgenologickým obrazom nekrotizujúcej pneumónie. Retrospektívnou analýzou údajov sme v posledných 5 rokoch identifikovali celkovo 7 takýchto prípadov. Spoločnými znakmi boli febrilita pretrvávajúca 4 a viac dní, hladiny CRP nad 100 mg/l a multilobárne postihnutie na CT snímke hrudníka. Najčastejšie identifikovaným patogénom bol *Streptococcus pneumoniae*. U žiadneho z pacientov sme nepotvrdili poruchu imunity. Torakoskopická dekortikácia bola úspešne zrealizovaná u 4 pacientov. Prognóza detských pacientov je v prípade nekrotizujúcej pneumónie v porovnaní s dospelými významne lepšia.

Kľúčové slová: nekrotizujúca pneumónia, *Streptococcus pneumoniae*, C reaktívny proteín, torakoskopická dekortikácia.

Necrotizing pneumonia

Clinical characteristics of children hospitalized at 1. Pediatric Department of Children University Hospital in years 2004–2008

Number of pediatric cases with complicated community-acquired pneumonia in developed countries has according to various sources increased. Children with pneumonia represent at the 1st. Pediatric Department of University Hospital in Bratislava 5,8 % of all hospitalized children. In year 2008 we have admitted 4 patients with radiologic presentation of necrotizing pneumonia and after a retrospective analysis of data from the last five years (2004–2008) we have found totally 7 cases. Common signs were fever lasting for at least 4 days previous to hospitalization, C-reactive protein over 100 mg/l and multilobar involvement on computer tomography chest scans. Most frequently identified pathogen was *Streptococcus pneumoniae*. No one of our seven patients has confirmed to have immune defect. Thoracoscopic decortication has been successfully performed in 4 patients. Prognosis of pediatric patients with necrotizing pneumonia when comparing to adults seems to be substantially better.

Key words: necrotizing pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, C-reactive protein, thoracoscopic decortication.

Pediatr. prax, 2009, 10 (3): 136–140

Pneumónie sú častou príčinou hospitalizácie detí, najmä v období predškolského veku (1). Podľa viacerých literárnych údajov publikovaných v posledných rokoch sa počet prípadov detí s komplikovaným priebehom komunitnej pneumónie v ekonomicky vyspelých krajinách zvyšuje (2, 3). Najčastejšie sú zaznamenané pľúcne komplikácie, medzi ktoré patria empyém, nekroza, parapneumonický výpotok, pyopneumotorax, absces alebo pneumatokela. Jedna z foriem invazívnej pneumónie sa označuje pojmom nekrotizujúca pneumónia. Za príčiny jej vzniku sa vo všeobecnosti považujú kmeň *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* a niektoré anaeróbne baktérie (4). Histopatologicky ide o nekrozu, resp. gangrénu pľúcneho tkaniva v mieste zápalovej konsolidácie, s následným skvapalnením a vývojom vzduchom naplnených dutín (5). U detských pacientov sa

nekrotizujúca pneumónia považuje za zriedkavú komplikáciu, hoci môže ísť aj o otázku správnej diagnostiky. V Newcastle vo Veľkej Británii zaznamenali v priebehu rokov 1997 až 2003 celkovo 75 prípadov empyému u detí a z nich u dvadsať percent došlo k tvorbe bulózných komplikácií. Autori poukazujú na skutočnosť, že priebeh a prognóza je u detí v porovnaní s dospelými odlišná, podstatne priaznivejšia (6). Za diagnostické kritérium nekrotizujúcej pneumónie sa všeobecne považuje rádiologicky potvrdený nález ložiskovej straty architektúry pľúcneho parenchýmu a progresívny vývoj dutín (7).

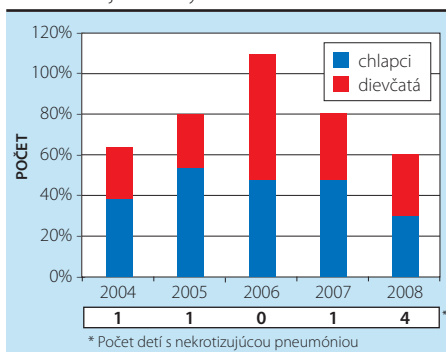
Na 1. detskej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského (LF UK) v Detskej fakultnej nemocnici s poliklinikou (DFNSP) v Bratislave sme zaznamenali v posledných rokoch niekoľko prípadov detí s komplikovaným priebehom multilobárnej pneumónie, ktorej charakter zodpo-

vedal rádiologickému obrazu nekrotizujúcej pneumónie. U väčšiny pacientov vyžadoval klinický stav chirurgickú intervenciu a intenzívnu starostlivosť. Včasná identifikácia vývoja závažnej pneumónie môže uľahčiť pediatriovi prvého kontaktu rozhodovanie o hospitalizácii a následne znížiť riziko komplikácií.

Metódy

Z údajov centrálného informačného systému v DFNSP sme za obdobie rokov 2004 až 2008 zisťovali počet hospitalizovaných detí a počet ošetrovacích dní u detí v dvoch vekových skupinách s diagnózou pneumónia. Z hodnoteného súboru, pokiaľ to bolo možné zistiť na základe pridelených kódov diagnóz, sme vylúčili prípady spojené s chronickým pľúcnym ochorením, aspiračnou pneumóniou a adnálnou pneumóniou. Analýzou záznamov sme podľa diagnózy,

Graf 1. Počet hospitalizovaných detí s diagnózou pneumónia (J18) na 1. detskej klinike LF UK a DFNSP v jednotlivých rokoch 2004 až 2008



dĺžky hospitalizácie a vyšetrení počítačovou tomografiou (CT) vyselektovali prípady s komplikovaným priebehom. Následne sme podľa rádiologických kritérií vyhodnotili tie prípady, ktorých rádiologické nálezy zodpovedali obrazu nekrotizujúcej pneumónie. U detí s obrazom nekrotizujúcej pneumónie sme retrospektívne zisťovali vek, pohlavie, dĺžku trvania symptómov pred hospitalizáciou, dĺžku hospitalizácie, počet dní s febrilitami počas hospitalizácie, hodnotu C reaktívneho proteínu pri prijatí, výsledky kultivačných nálezov a serologických vyšetrení a rozsah pľúcneho postihnutia podľa CT dokumentácie. Údaje sme štatisticky hodnotili pomocou chí kvadrátového testu, Fischerovho a Wilcoxonovho testu s použitím programu Epi Info 6 (CDC, Atlanta, USA).

Výsledky

V priebehu rokov 2004 až 2008 bolo na 1. detskej klinike LF UK v DFNSP celkovo hospitalizovaných 458 detí s diagnózou pneumónia, čo predstavuje 5,8 % všetkých hospitalizovaných. Detí mladších ako 6 rokov s diagnózou pneumónia bolo 275, čo predstavovalo 60 % všetkých detí s diagnózou pneumónia. Z celkového počtu hospitalizovaných detí tvorili deti s pneumóniou vo veku do 6 rokov 3,5 %, deti nad 6 rokov 2,3 %. Diagnózu postihnutia pohrudnice alebo abscesu pľúc malo priradenú len 11 detí (zisťovaných podľa kódu MKCH 10).

Priemerná dĺžka hospitalizácie dieťaťa s pneumóniou bola 8,4 ošetrovacieho dňa. U detí mladších ako 6 rokov to bolo 9,1 ošetrovacieho dňa, u detí nad 6 rokov 7,1 ošetrovacieho dňa ($p < 0,005$). Počet detí s pneumóniou sa v jednotlivých rokoch štatisticky významne menil ako ukazuje graf č. 1. Do roku 2006 pozorujeme nárast počtu hospitalizácií, od roku 2006 kontinuálny pokles. S celkovým počtom hospitalizácií nekoreluje počet komplikovaných pneumónií s výskytom približne jedna ročne. Za sledované obdobie

Tabuľka 1. Charakteristika pacientov s nekrotizujúcou pneumóniou

Pac.	Vek [roky]	Pohlavie	Dĺžka symptómov do hospital.	CRP [mg/dl]	Dĺžka hospital. [dni]	Kultivácia/serológia	Chir. výkon
1.	6,3	M	11	131	25	0	HD
2.	3,6	M	5	115	52	Str. pneum.	TD
3.	5,2	M	7	498	28	Str. pneum.	TD
4.	1,9	Ž	7	155	40	0	TD
5.	1,8	M	4	126	40	0	HD
6.	2,7	M	8	230	13	Str. pneum.	bez
7.	6,0	Ž	6	389	20	0	TD
priemer/pomer	3,9	5:2	6,8	234,8	31,1	3/7	6:1

Vysvetlivky: **HD** = Hrudná drenáž, **TD** = torakotómia s dekortikáciou

malo nekrotizujúcu pneumóniu celkovo 7 detí (1,5 % pneumónií). V roku 2008 to boli 4 prípady. Tento zdanlivý nárast nebol štatisticky významný ($p = 0,08$).

Údaje o súbore siedmich detí, ktoré zodpovedali rádiologickému obrazu nekrotizujúcej pneumónie uvádza tabuľka č. 1. Priemerný vek bol 3,9 roka (1,9–6,3 roka), pomer chlapcov k dievčatám bol 5 : 2. Od prvých príznakov infekcie dýchacích ciest po hospitalizáciu prešlo 4 až 11 dní, v priemere 6,8 dňa. Zápalová aktivita meraná ukazovateľom CRP dosiahla v čase hospitalizácie hodnoty od 115 mg/l po 498 mg/l, v priemere 234,8 mg/l. Priemerná dĺžka hospitalizácie bola 31,1 dňa (13–52 dní). V štyroch prípadoch bola postihnutá pravá strana hrudníka, v troch prípadoch ľavá strana. Chirurgická intervencia v zmysle hrudnej drenáže sa vykonala u šiestich detí. V štyroch prípadoch bola zrealizovaná torakotómia s dekortikáciou. Etiologické agens sa podarilo identifikovať z pleurálneho exudátu len v 1 prípade, kedy sa jednalo o *Streptococcus pneumoniae*. V dvoch prípadoch sme za pôvodcu označili *Streptococcus pneumoniae* na základe významného vzostupu koncentrácie antipneumokokových protilátok (Binding Site, Birmingham, UK).

U žiadneho z analyzovaných pacientov sme serologickými metódami nepotvrdili prítomnosť infekcie chlamýdiami a mykoplazmami. Ani v jednom prípade sa nezistil pozitívny intradermálny tuberkulínový test, pozitívna vzorka chloridov v potnom teste alebo klinicky závažná imunodeficiencia. Všetkých sedem detí bolo kaukazskej rasy a sociálny status rodiny a dieťaťa nebol ani v jednom prípade hodnotený ako nízky. Štyri z detí navštevovali materskú škôlku. Ďalšie tri deti, ktoré boli vo veku do troch rokov, boli doma s rodičom, ale mali staršieho súro-

denca, ktorý navštevoval kolektívne zariadenie. Epidemiologická anamnéza nezistila súbežne prebiehajúce akútne respiračné ochorenie u najbližších príbuzných. Všetky deti boli riadne očkované. Žiadne z detí nebolo zaočkované pneumokokovou vakcínou.

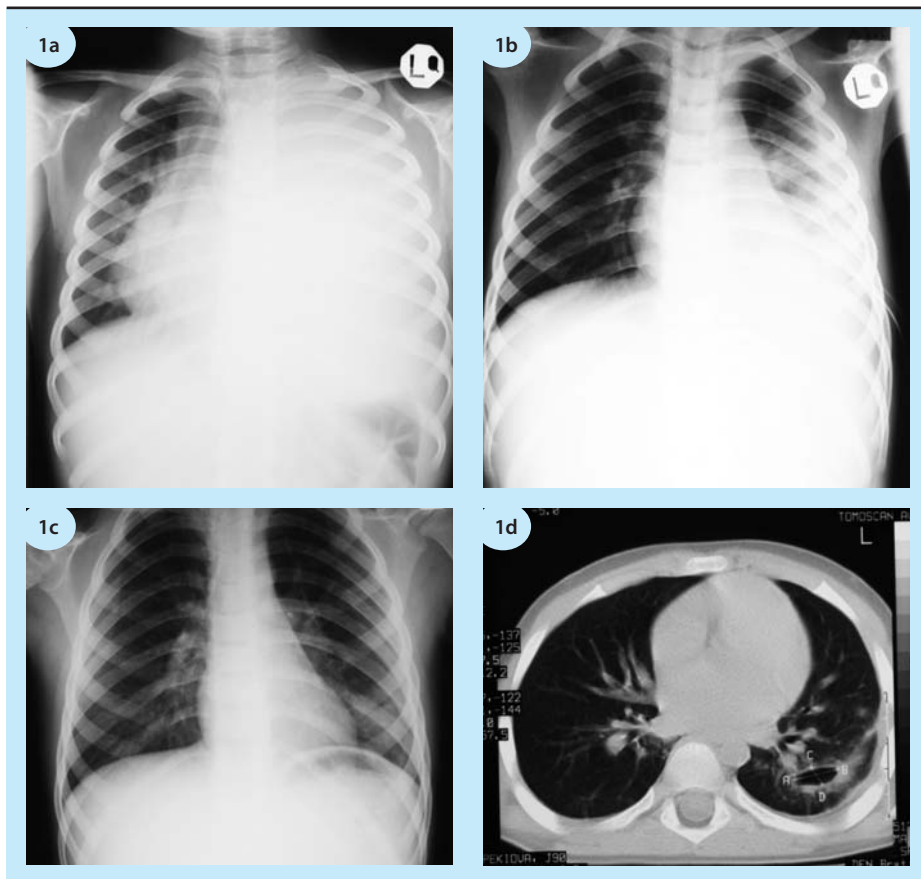
Kontrolné vyšetrenia detí v odstupe niekoľkých mesiacov ukázali veľmi priaznivý klinický priebeh s normalizáciou fyzikálneho nálezu a ústupom akýchkoľvek respiračných symptómov. Rádiologické vyšetrenia u pacientov hospitalizovaných v rokoch 2004, 2005 a 2007 ukázali postupnú rezorpciu ložiskových zmien. Parametre funkčného vyšetrenia pľúc zodpovedali u týchto troch detí náležitým hodnotám pre danú výšku, pohlavie a vek.

Diskusia

Nekrotizujúca pneumónia ako závažná komplikácia v komunite získanej pneumónie sa u detských pacientov diagnostikuje u nás len veľmi zriedkavo. Naša analýza ukázala, že približne u 1,5 % detí hospitalizovaných na 1. detskej klinike v DFNSP pre diagnózu pneumónia je možné pozorovať túto komplikáciu. Podobnú frekvenciu uvádzajú práce zo západnej Európy a USA (3, 5). V krajinách ako sú Turecko (8) a Taiwan (9) sú počty štyrikrát vyššie. Zvýšený počet prípadov v poslednom roku, kedy sme hospitalizovali až štyri deti s komplikovanou pneumóniou charakteru nekrotizujúcej pneumónie je tesne pod úrovňou štatistickej významnosti. Bude preto zaujímavé tento trend ďalej sledovať.

Variabilitu počtu hospitalizovaných detí v jednotlivých rokoch môžeme vysvetľovať najmä epidemiologickou situáciou, a to predovšetkým v oblasti respiračných vírusov, ktoré sú najčastejšou primárnou príčinou infekcií dolných dýchacích ciest. Za pôvodcov nekrotizujúcej

Obrázok 1. Vývoj nekrotizujúcej pneumónie podľa rtg snímok hrudníka u pacienta č. 2 a nález pneumatokely na zobrazení počítačovou tomografiou



- 1a.** Zatiaženie ľavého pľúcneho poľa s presunom stredových štruktúr doprava. Deň č. 1.
1b. Stav po drenáži hrudníka s odsatím cca 100 ml výpotku. Deň č. 2.
1c. Nález s nehomogénnym ložiskovým zatiením v ľavom dolnom pľúcnom poli. Deň č. 21.
1d. CT nález pneumatokely v ľavom dolnom pľúcnom poli. Deň č. 21.

pneumónie sa všeobecne považujú bakteriálne kmene, hoci z dôvodu absencie virologickej diagnostiky v bežnej klinickej praxi nemôžeme vylúčiť ani primárne vírusovú infekciu (napr. adenovírusmi).

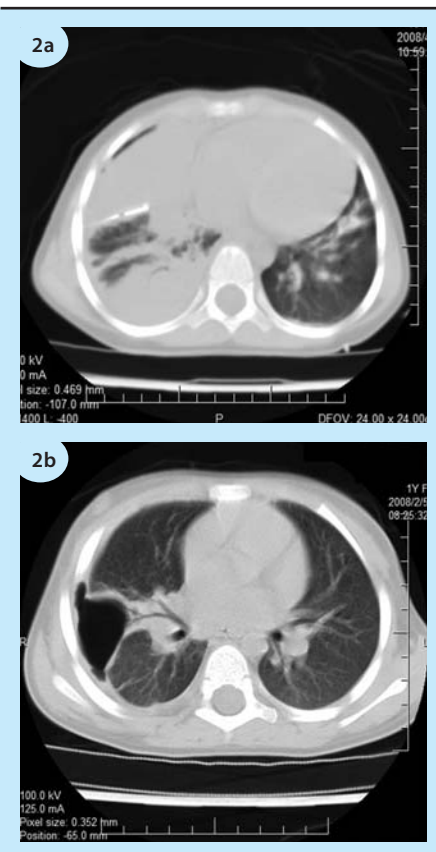
Charakter pneumónie určuje predovšetkým virulencia mikroorganizmu, jeho antibiotická rezistencia, ale aj intenzita zápalovej reakcie hostiteľského organizmu. Dôležitým pozorovaním bolo, že všetky deti z nášho súboru nekrotizujúcich pneumónií mali dobrú sociálnu anamnézu. Paradoxne to môže byť práve uspokojenie sa sociálne priaznivým prostredím, ktoré oddiali efektívnejšiu nemocničnú liečbu. U žiadneho z našich pacientov sa nepreukázalo iné pridružené ochorenie, ktoré by sa priamo podieľalo na pneumónii.

Identifikácia etiologického agens priamym spôsobom z pleurálnej tekutiny, resp. hemokultúry bola úspešná len v jednom prípade. Jednou z príčin môže byť skutočnosť, že u takmer všetkých detí boli už v čase prijatia do nemocnice podávané antibiotiká. V prípade pozitívnej kultivácie išlo o polyrezistentný kmeň *Streptococcus*

pneumoniae, rezistentný na makrolidy a aminopenicilíny s inhibítorom betalaktamázy. V dvoch prípadoch sme zistili významný vzostup hladiny protilátok proti pneumokokom. Celkovo sme tak za pôvodcu považovali pneumokoky v troch prípadoch. V tomto ohľade zaradenie konjugovanej pneumokokovej vakcíny do základnej očkovačnej schémy od roku 2009 by malo v najbližších rokoch viesť aj k poklesu závažných pľúcnych komplikácií.

Podľa väčšiny autorov sa za najcitlivejší laboratórny parameter pre prognózu vývoja komplikovanej pneumónie považuje C reaktívny proteín (CRP). Z našich skúseností považujeme za lepší ukazovateľ vzostup hodnôt CRP za časovú jednotku 24–48 hodín, než absolútnu hodnotu CRP. V niekoľkých prípadoch sa totiž hodnoty CRP stanovené v prednemocničnom ošetrovaní pohybovali v pásme stredných hodnôt (okolo 35 mg/l) a až v nasledujúcich dňoch došlo k ich prudkému vzostupu. CRP veľmi dobre odráža intenzitu tkanivovej zápalovej reakcie a intenzitu poškodenia, aj keď s oneskorením niekoľkých hodín. K vývoju nekrózy a empyému dochádza

Obrázok 2.



- 2a.** Nález viacložiskového rozpadu a kolikvácie v mieste zápalovej infiltrácie pľúc - nekróza (pacient č. 3).
2b. Bronchopulmonálna fistula v mieste ložiska na zobrazení počítačovou tomografiou (pacient č. 4).

vtedy, keď sa nepodarí zápal ohraničiť a keď je odpoveď na antibiotickú liečbu nedostatočná. Podľa dĺžky trvania symptómov pred hospitalizáciou sa za kritický čas na konsolidáciu pneumónie môže považovať interval 4 dní (9). Vývoj od nekrózy k rozpadu a dutinkám sa na CT pozoroval už v priebehu 48 hodín (3).

K ďalším významným rizikovým ukazovateľom patrí rozsah postihnutia, ktoré má v prípade nekrotizujúcej pneumónie vždy multilobárny charakter (≥ 2 laloky). Obrázky 1 a 2 dokumentujú priebeh, charakter a rozsah postihnutia parenchýmu u vybraných pacientov. V porovnaní s izolovanou pleuritídou a empyémom má nekrotizujúca pneumónia zdĺhavejší priebeh a vyžaduje úzku spoluprácu pediatra s detským chirurgom. Progresia množstva pohrudnicového výpotku a rozsah postihnutia určujú spôsob chirurgickej intervencie. U štyroch z našich pacientov bola zrealizovaná torakoskopická dekortikácia, ktorá sa považuje za najefektívnejší postup u detských pacientov s parapneumonickým empyémom. Včasná evakuácia a mechanická dekortikácia

pleurálneho priestoru znižuje dĺžku hrudnej drenáže, skracuje hospitalizáciu a zrýchľuje proces uzdravovania (10). Dĺžka hospitalizácie bola v súbore našich pacientov s nekrotizujúcou pneumóniou štvornásobne dlhšia ako je priemerný čas hospitalizácie s diagnózou nekomplikovanej pneumónie. Zatiaľ čo rezorpcia zápalového infiltrátu prebiehala v priemere 3 týždne, rezorpcia bulózných zmien sa počítala na mesiace až jeden rok.

Záverom môžeme konštatovať, že spoločnými znakmi u všetkých našich pacientov boli:

- 1) febrilita pretrvávajúca 4 a viac dní,
- 2) hladiny CRP nad 100 mg/dl a
- 3) multilobárne postihnutie na röntgenovej snímke hrudníka.

Bez vyšetrenia pľúc počítačovou tomografiou by sa nekróza a ložiská rozpadu dali len veľmi ťažko identifikovať a diagnóza nekrotizujúcej pneumónie by mohla ostať nepoznaná. Vo všeobecnosti sa preto predpokladá, že skutočná incidencia je vyššia ako uvádzajú odborné publikácie. Včasnou a intenzívnou nemocničnou

liečbou sa môže riziko komplikácií znížiť a dĺžka hospitalizácie skrátiť, a to bez ohľadu na to, že prognóza u detských pacientov je podstatne priaznivejšia v porovnaní s dospelými.

Podakovanie: MUDr. Marcelovi Brennerovi za pomoc pri fotodokumentácii a MUDr. Jurajovi Staníkovi za cenné pripomienky.

Literatúra:

1. Feketeová A. Liečba infekcií dolných dýchacích ciest u detí. Ambulantná terapia, 2008; 6 (1): 33–35.
2. Tan TQ, Mason EO, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, Givner LB, Yogev R, Kim KS, Kaplan SL. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Pediatrics 2002; 110 (1): 1–6.
3. Sawicki GS, Lu FL, Valim C, Cleveland RH, Colin AA. Necrotizing pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. Eur Respir J 2008; 31: 1285–1291.
4. Wang RS, Wang SY, Hsieh KS, Chiou YH, Huang IF, Cheng MF, Chiou CC. Necrotizing pneumonitis caused by *Mycobacteria pneumoniae* in paediatric patients: report of five cases and review of literature. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 564–567.
5. Schadeck T, Beckers D, Eucher P, deBilderling G, Tuerlinckx D, Bodart E. Necrotizing pneumonia in children: apropos 4 cases. Arch Pediatr 2006; 13: 1209–1214.

6. Ramphul N, Eatham KM, Freeman R, Eltringham G, Kearns AM, Leeming AM, Hasan A, Hamilton LJ, Spencer DA. Cavitary lung disease complicating empyema in children. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 750–753.

7. Hodina M, Hanquinet S, Cotting J, Schnyder P, Gudinchet F. Imaging of cavitary necrosis in complicated childhood pneumonia. Eur Radiol 2002; 12: 391–396.

8. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Sarimehmet H, Gurpinar A, Ercan I. Necrotizing pneumonia in children. Acta Paediatr 2004; 93: 1172–1177.

9. Lin CJ, Chen PY, Huang FL, Lee T, Chi CS, Lin C. Radiographic, clinical and prognostic features of complicated and uncomplicated community acquired lobar pneumonia in children. J Microbiol Immunol Infect 2006; 39: 489–495.

10. Kercher KW, Attorri RJ, Hoover JD, Morton D. Thoracoscopic decortication as first-line therapy for pediatric parapneumonic empyema. Chest 2000; 118: 24–27.

MUDr. Peter Čiznár, CSc.

1. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbova 1, 833 40 Bratislava
ciznar@mail.t-com.sk

Tlačová správa

Nová účinnejšia vakcína proti pneumokokom môže byť v Európe registrovaná už na jeseň

Bratislava, 6. mája 2009 – **Spoločnosť Wyeth očakáva, že registrácia novej vakcíny chrániacej pred 13 najnebezpečnejšími typmi baktérie pneumokok by mohla byť v Európe ukončená na jeseň tohto roka. Nová (kandidátna) vakcína PCV13 poskytne ochranu proti prakticky všetkým najnebezpečnejším kmeňom pneumokoka najmä deťom do piatich rokov veku. V tejto vakcíne, rovnako ako u jej úspešného predchodcu Prevenar, je použitý overený proteínový nosič, ktorý sa už dlhodobo používa vo výrobe detských vakcín na celom svete.**

„Žiadosť o registráciu tejto vakcíny je pre spoločnosť Wyeth dôležitým míľnikom pre naše úsilie ochrániť súčasnú aj budúcu generáciu detí pred závažnými pneumokokovými ochoreniami,“ uviedol Emilio Emini, výkonný viceprezident pre výskum a vývoj vakcín spoločnosti Wyeth Pharmaceuticals. Európska agentúra pre liečivá (European Medicines Agency – EMA) posudzuje registráciu novej vakcíny vo všetkých 27 krajinách Európskej únie, v Nórsku, na Islande a v Lichtenštajnsku.

Nová vakcína obsahuje obranné látky chrániace proti 13 typom baktérie pneumokok, ktoré v najväčšej miere spôsobujú závažné pneumokokové ochorenia v Európe. Sedem z týchto sérotypov (4, 6B,

9V, 14, 18C, 19F a 23F) už dnes obsahuje vakcína Prevenar, ktorá je súčasťou národných imunizačných programov v 35 krajinách sveta. Väčšinu ochorení, ktoré sa aj napriek plošnému očkovaniu naďalej vyskytujú, spôsobuje 6 sérotypov (1, 3, 5, 6A, 7F a 19A) obsiahnutých práve v novej vakcíne.

Prevenar od svojho uvedenia na trh dramaticky znížil množstvo pneumokokových ochorení u malých detí. Spoločnosť Wyeth očakáva, že vďaka novému zloženiu bude možné ochrániť detskú populáciu až pred 92 % všetkých invazívnych pneumokokových ochorení. Žiadosť o registráciu v Európskej agentúre pre liečivá obsahuje údaje z 12 klinických štúdií fázy III., ktorých sa zúčastňuje viac ako 7 000 dojčiat a malých detí. Bezpečnosť a znášanlivosť novej vakcíny je na základe týchto štúdií s Prevenarom plne porovnateľná a PCV13 môže byť podávaná s ďalšími bežnými detskými vakcínami.

Ďalšie informácie poskytnete:

Martina Pastuchová, SEESAME Communication Experts
tel.: 02/4342 2978, e-mail: pastuchova@seesame.com