

Pneumoonia ravi nüüdisajal

Helle Leesik^{1,2}, Ülle Ani², Alan Altraja^{1,2}

Eesti Arst 2013;
92(6):330–338

Saabunud toimetusse:
20.03.2013
Avaldamiseks vastu võetud:
15.04.2013
Avaldatud internetis:
28.06.2013

¹ TÜ Kliinikumi kopsukliinik,
² TÜ kopsukliinik

Kirjavahetajaautor:
Helle Leesik
helleleesik@gmail.com

Võtmesõnad:
keskkonnatekkene
pneumoonia, pneumoonia
etioloogia, mikroobivastane,
resistentsus, pneumoonia
ravi

Artiklis on käsitletud pneumoonia etioloogia ja ravi põhilisi seisukohti, pöörates erilist tähelepanu viimaste aastate ravijuhenditele ning patogeenide ravimiresistentsuse andmetele Eestis ja mujal Euroopas. Kõige sagedamini esineva pneumokoki kõrval võivad tekitajateks olla nii *Staphylococcus aureus* kui ka gramnegatiivsed bakterid või beetalaktamaasi produtseeriv patogeen. Uuringuid ja ravi peab tegema, lähtudes pneumoonia raskusastmest. Peale rutiinsete röguuringute on olulise tähtsusega patogeenide antigeenide määramine uriinis. DNA uurimisel põhinevad meetodid on eelistatud nii tüüpiliste kui ka respiratoorsete viiruste ja atüüpiliste tekitajate diagnostikas.

Pneumoonia esmane ravi on kõikidel juhtudel empiiriline. Mitterasketel juhtudel kasutatakse võimalikult kitsa spektriga ravimeid (amoksitsilliin). Raske pneumoonia puhul tarvitatakse laia toimespektriga või mitut antibiootikumi. Riskitegurite olemasolu korral on näidustatud 2. põlvkonna tsefalosporiin või beetalaktaam koos beetalaktamaasi inhibiitoriga. Pneumokoki penitsilliini- ja makroliidiresistentsus on Eestis < 5%. Suurema resistentsuse ärahoidmiseks on vajalik õige antibiootikumipoliitika, millega muu hulgas piiratakse laia toimega ravimite kasutamist, ning infektsioonikontrolli teenistuste funktsioneerimine suuremates haiglates.

Pneumooniat esineb arenenud maailmaga võrreldes arengumaades 5 korda sagedamini. Viiruslikku pneumooniat põeb umbes 200 miljonit inimest aastas; USAs oli pneumoonia 2009. aasta andmetel surmapõhjustest sageduselt 8. kohal (1). Suremus on suurem lastel vanuses alla 5 aasta ja eakatel üle 75 aasta (2). Soomes korraldatud uuringu alusel oli haigestumus pneumooniasse 6 juhtu aastas 1000 inimese kohta isikutel vanuses üle 60 aasta ja 34 juhtu 1000 inimese kohta vanuses üle 75 eluaasta (3).

Kliiniliste iseärasuste järgi liigituvad pneumooniad keskkonna- ehk kooskonnatekketeks (ingl *community-acquired pneumonia*, CAP) ja tervishoiuga seotud pneumooniateks, sh haiglatekketeks (k.a ventilaatorpneumoonia), ning hooldekodutekketeks. Erirühma moodustavad nn atüüpilised pneumooniad, millel on omapärane kliiniline haiguspilt ja teatud kindlad tekitajad. Etioloogia järgi eristatakse bakteritest, viirustest ja seentest tingitud vorme. Haiguse kulgu silmas pidades võib olla tegemist raskete, mööduka raskusega ja kergete pneumooniatega. Pneumoonia raskusastme hindamisel arvestatakse patsiendi kliinilist seisundit ning kindlate kliiniliste näitajate (teadvuse hägunemine,

hingamissagedus > 30 × min, diastoolse vererõhu langus < 60 mm Hg, vanus > 65 aasta, seerumi urea kontsentratsioon > 7 mmol/l) skoori, kusjuures iga näitaja annab ühe punkti. Kerge pneumoonia puhul on näitajate skoor 0–1, mööduka raskuse puhul 2 ja raske vormi puhul 3–5 (3). Raskusastmest lähtudes soovistatakse Suurbritannia juhendis ka haiget käsitleda. Kerge vormi (skoor 0–1, suremuse prognoos < 3%) korral toimub ravi kodus. Mööduka haigusraskuse puhul (skoor 2, suremus 9%) on vajalik haiglaravi. Raske haigusliku (skoor 3–5, suremuse prognoos 15–40%) korral tuleb haige hospitaliseerida.

Pneumoonia etioloogia

Bakteriaalse pneumoonia sagedasemateks tekitajateks – ca 50%-l juhtudest – on *Streptococcus pneumoniae* (4). Teised sagedasemad tekitajad on *Haemophilus influenzae* (20%-l juhtudest), *Chlamydomphila pneumoniae* (13%), *Mycoplasma pneumoniae* (3%), samuti põhjustavad pneumooniat *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* ja gramnegatiivseid batsillid (4, 5) ning viirused (2). Harvem esinevad tekitajatena *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Immuunsushäiretega isikutel

tuleb arvestada *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*'e liikide, atüüpiliste mükobakterite ja muude *Legionella* liikide esinemisega haigustekitajatena.

Tekitajate tuvastamine konkreetsetel haigetel nõuab erinevate testide kasutamist. Kõrvuti tavaliste meetoditega (rögauuring mikroobide suhtes Grami järgi värvitud preparaatides, röga- ning verekülvid) kasutatakse ka seroloogilisi uuringuid, polümeeraasahelreaktsiooni (PCR) abil pneumokoki ja *Legionella* antigeeni määramist uriinis, veres ja respiratoorsetes sekreetides (5).

Kuigi tunnistatakse fakti, et haigussümptomite järgi pole võimalik tekitajat kaudselt määrata, viitavad mõningad tunnused siiski kindlale tekitajale. Nii esineb *S. pneumoniae* tekkese ehk pneumokokkpneumoonia puhul äge algus, kõrge palavik ning tihti ka valu rindkeres. Pneumokokklist bakterieemiat soodustavate teguritena tulevad arvesse alkoholism, diabeet ja krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK). *Legionella*-infektsiooniga haigetele on iseloomulik noorem iga, suitsetamine, kaasuvate haiguste puudumine, diarröa, närvisüsteemikahjustuse tunnused, raske haigusvorm ja multisüsteemne haaratus (nihked maksafunktsiooni näitajates, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine). Mükoplasmaintfektsiooni korral on haigele iseloomulikud noor iga ja varem kasutatud antibiootikumid ning neid nakkusi esineb epideemiliselt iga 4 aasta järel ja enam Vahemere-äärsetes maades. *Chlamydomphila pneumoniae* tekkese pneumoonia korral on iseloomulik peavalu ja haigustunnuste esinemine pikema aja jooksul enne seisundi halvenemist ja hospitaliseerimise vajadust (3).

Pneumokokki võib leida Grami järgi värvitud värske röga preparaatide mikroskoopilisel uuringul. Täpsem tuvastamine osutub võimalikuks pneumokoki antigeeni määramisega veres, uriinis ja rögakülvi abil koos tundlikkuse määramisega antibiootikumide suhtes. Rögauuringud eeldavad materjali kogumist suu loputamise ja hammaste puhastamise järel. Kõik haiged ei erita röga (kuni 30%). Röga hindamisel peaks mikroskopeerimisel leidma alveolaarmakrofaage tõestamiseks, et röga pärineb alumistest hingamisteedest. Leukotsüütide leid viitab küll põletikulisele materjalile, kuid valgelibled võivad pärineda ka ninaneelust; lameepiteel viitab päritolule suust. Rögauuringu peab tegema enne antibakte-

riaalse ravi määramist. Vajalik on materjali kiire toimetamine laboratooriumi.

Anevlavise andmetel on rögauuringul Grami järgi värvitud preparaatidel tundlikkus 82% pneumokoki, 76% stafülokoki ja 79% *H. influenzae* suhtes (6). Immunokromatograafiline test pneumokoki antigeeni suhtes uriinis on tundlik 65–100%-l ja spetsiifiline 94%-l juhtudest. Antigeenitest seerumis annab positiivse vastuse 50%-l haigetest, kui esineb bakterieemia, ja 40%-l, kel ei esine bakterieemiat (7). Mükoplasma määramise valikmeetodiks on polümeeraasahelreaktsioonil põhinevad meetodid röga või hingamisteede sekreeidi uurimisel või seroloogiline uuring, kuna mõlemad kinnitavad diagnoosi vaid dünaamilisel hindamisel (3).

Respiratoorsete viiruste ja atüüpiliste tekitajate kindlakstegemisel tuleb eelistada PCR-meetodil uuringut seroloogilistele uuringutele. Küll on komplemendi fiktsiooni test praktiliselt oluline seroloogiline meetod *Chlamydomphila*-infektsioonide diagnoosimisel, kuid akuutset vormi ei võimalda see määrata. *Pneumocystis carinii* saab määrata rögas või bronhoalveolaarse lavaaži vedelikus (8).

Etioloogia selgitamise raskusele on viidanud mitmed autorid, kes on avaldanud andmeid praktiliste tööde kohta. Näiteks peab A. Örtquist verekülvi tähtsaimaks mooduseks etioloogia selgitamisel, kuid selle tundlikkus on 15% (9); 40% haigeist, kellel rögaproov oli võetud õigel ajal ja kvaliteetselt, andis rögauuring Grami järgi värvitud preparaatides ja külv positiivse tulemuse pneumokoki suhtes 85%-l juhtudest (10). Bronhoalveolaarne lavaaž fiiberoptilise bronhoskoobiga on kasutusel eriti rasketel juhtudel, kuid ka siis võib värving Grami järgi anda pneumokoki suhtes positiivse tulemuse 80%-l juhtudest. Olulist informatsiooni võib saada pneumokoki antigeeni määramisel uriinist.

PCRi kasutamine haigustekitaja tuvastamisel on parandanud oluliselt tulemusi, nagu on näidanud Templeton kaasautoritega. Konventsionaalse metoodika kasutamisel diagnoositi etioloogia 105 pneumooniahaigest 49,5%-l, õigel ajal tehtud PCR atüüpiliste tekitajate ja viiruste suhtes andis tulemuseks 80% ning osutus palju tundlikumaks testiks (11). Analooget tulemusi on saanud ka Johansson kaasautoritega (12).

Kliiniline haigustekitajate uuring koos haigestumist mõjutavate tegurite osatäht-

suse selgitamisega Tartu kopsukliinikusse hospitaliseeritud pneumooniahaigetel perioodil 1996–1998 (13) näitas, et vanus üle 60 aasta ning ühe või mitme riskiteguri esinemine olid gramnegatiivse floora esinemise sõltumatud riskitegurid (OR = 2,4). Seejuures leiti pneumokokki oluliselt harvem patsientidelt, kes olid eelnevalt saanud antibiootikume ($p = 0,009$) või toodud üle teistest haiglatest ($p = 0,041$). Vanus üle 60 aasta osutus *Klebsiella pneumoniae* infektsiooni riskiteguriks ($p = 0,005$); *Acinetobacter baumannii* leid oli kindlalt seotud eelneva antibakteriaalse ravi ($p = 0,002$) ja kaasuva kardiovaskulaarse haigusega ($p = 0,048$).

Ajavahemikul 1996–1998 kopsukliinikusse hospitaliseeritud pneumooniahaigetel esines rohkelt riskitegureid. Nii esines üldse riskitegureid 87,6%-l haigetest: mingi kaasuv krooniline haigus oli 71,8%-l; kaasuv hingamisteede haigus 38,8%-l; antibiootikume oli eelnevalt saanud 58,4%. Kõige sagedasemateks grampositiivsetest tekitajatest osutus *S. pneumoniae* (22,0%), gramnegatiivsetest aga *K. pneumoniae* (11,4%) ja *Moraxella catarrhalis* (10,2%).

Arvestades eeltoodud andmeid, võib soovitada, et kergekujulise tüüpilise kliinilise pildiga, radioloogiliselt kinnitatud ambulatoorselt ravitava vormi puhul ei ole mikrobioloogilised rögauuringud vajalikud, kuid võib olla vaja selgitada tekitaja antigeeni määramisega uriinis või seroloogiliste testide järgi, juhul kui on epidemioloogiline näidustus. Samad uuringud võiks teha ka kerge pneumooniavormi korral haigetel, keda tuleb sotsiaalsel näidustusel hospitaliseerida. Mõõduka raskusega ja raske vormi puhul hospitaliseeritud haigel on näidustatud vere ja röga külvid soovitatavalt enne antibiootikumravi alustamist: röga mikroskoopiline uuring Grami järgi värvitud preparaatides, pneumokoki ja vajaduse korral ka *Legionella* antigeenide määramine uriinis, antigeeni määramine uriinis või seroloogilised testid mükoplasma suhtes. Hiljem, juhul kui ravi beetalaktaamidega ei anna tulemusi ja on tõsine kahtlus atüüpiliste tekitajate suhtes, tuleb teha ka uuringud atüüpiliste tekitajate ja viiruste suhtes: a) kui võimalik, siis määrata rögest või hingamisteede sekreedist PCR-meetodil või otsesel immunofluorestsentsmeetodil *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Influenza A* ja *B*, *Parainfluenza*

1–3, adenoviiruse, respiratoorsüntsiaalse viiruse ja *Pneumocystis jirovecii* võimalik esinemine tekitajana; b) hinnata viiruse ja atüüpilise patogeeni seroloogilisi teste.

Alumiste hingamisteede infektsioonide ravi juhendis (5), mis avaldati 2011. aastal, on rõhutatud vajadust kasutada haigustekitajate selgitamiseks koos rutiinsete meetoditega ka uusi tehnoloogiaid ning on toodud näiteid mitmest tekitajast põhjustatud haigusvormidest. Samas on esitatud kooskonnatekkese pneumoonia sagedasemate tekitajate spekter: esikohal sageduselt on *S. pneumoniae*, millele järgneb *H. influenzae*, *S. aureus* ja *M. catarrhalis*. Intratsellulaarsetest tekitajatest on esikohal *Mycoplasma pneumoniae*, järgneb *Legionella spp.* ja *Chlamydia spp.* Kokkuvõttes tuleb pneumoonia etioloogia selgitamiseks mõõduka raskusega ja rasketel haigusjuhtudel kasutada nii rutiinseid teste kui ka uusi meetodeid.

Pneumoonia empiiriline ja etioloogiline antibakteriaalne ravi

Sõlmküsimuseks pneumoonia korral on antibakteriaalse ravi valik. Hulk uuringuid viitab ravi kiire määramise vajadusele, sest sellest oleneb suremus (14, 15). Etioloogia selgitamine pole aga enamikul juhtudest kohe võimalik, mistõttu tuleb ravi määrata empiirilisel. Lähtudes haige seisundist, toimub empiiriline ravi ambulatoorselt, haigla üld- või intensiivravi osakonnas. 2011. aasta juhendi järgi lähtutakse seejuures haige seisundist, prognoosist, kaasuvatest haigustest, ravimite taluvusest, haige east ja antibiootikumide kasutamisest lähiminevikus. Haigeid, kes on hiljuti olnud haiglaravil ja keda on eelnevalt korduvalt ravitud antibiootikumidega, käsitletakse kui nosokomiaalpneumooniaga patsiente. Sarnaselt käsitletakse ka immunosuppressiooniriskiga haigeid. Haiguse raskus määrab vajaduse ordineerida laia toimespektriga antibiootikume, et nende toime kataks kõik võimalikud tekitajad. Arvestatakse kaasnevaid haigusi ja aspiratsiooni võimalikkust (suur ja väike-märkamatu, ingl „*silent aspiration*“). Väga oluliseks peetakse iga geograafilise piirkonna enam esinevate mikroobide tundlikkuse arvessevõtmist ja alati arvestatakse konkreetse isiku antibiootikumitaluvust.

Eestis on kasutusel Eesti Haigekassa aktsepteeritud algoritmiline juhend ägedate pneumooniate ja alumiste hingamisteede

infektsioonide ning kroonilise bronhiidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravi kohta (16), mis on koostatud 2005. aastal esialgse arvestusega 5 aastaks. Algoritmid on valminud Eesti Laborimeditsiini Ühingu ning Tartu Ülikooli polikliiniku ja perearstiteaduse õppetooli koostööna, seejuures on arvestatud erialaseltside, k.a Eesti Kopsuarstide Seltsi ettepanekuid ja nõuandeid. Peale selle on TÜ Kliinikumi infektsiooniteenistus koostanud 2009. aastal antibiootikumravi juhendi (17). Selles juhendis on põhiliselt käsitletud statsionaarset ravi (nii empiirilist kui ka etioloogilist), kuid vähemal määral ka ambulatoorset antibakteriaalset ravi.

Oluline on ordineerida võimalikult kitsa spektriga antibiootikume, et mitte kahjustada organismi mikrofloorat ja vältida resistentsete bakterite teket. Seejuures tuleks arvestada konkreetsetes piirkonnas esinevate haigustekitajate antibiootikumitundlikkust. Euroopa viimaste aastate pneumooniaravijuhendites (3, 5) on pühendatud erilist tähelepanu raviarstide vastutusele ravimite valikul ja raha kokkuhoiule (mitte teha liigseid ja mõttetuid uuringuid, püüda võimalikult sageli ravida haigeid kodus jm). 2009. aasta juhendis (3) on käsitletud pneumoonia ravi korraldust, lähtudes haiguse raskusest. Nii on kerge pneumoonia puhul soovitatav ravi kodus, mikrobioloogilisi uuringuid ei peeta vajalikuks, kui pole riskitegureid, põhiravimiks on amoksitsilliin 500 mg × 3, ravi kestuseks on soovitatud tavaliselt 7–10 päeva. Riskitegurite esinemise korral kaalutakse hospitaliseerimist, kasutatakse amoksitsilliini koos klavulaanhappega või tsefuroksiimi (vt tabel 1). Kirjeldatud ravi korraldus ambulatoorselt ravitaval haigel vastab pneumooniaravi algoritmile, mida kasutavad Eesti perearstid. Kui suukaudne ravi pole võimalik, soovatakse rakendada ka kerge vormi korral kas veenisisesi manustatavat bensüülpenitsilliini või amoksitsilliini koos klaritromütsiiniga. Ka mööduka raskusega haigusvormi võib ravida ambulatoorselt, kui on võimalik ravi suukaudsete ravimitega. Kui aga suukaudset ravi ei saa rakendada, tuleb haige hospitaliseerida ka mööduvalt raske vormi korral. Soodsa raviefekti puhul ei olegi oluline korrata röntgenuuringut haiglast väljakirjutamisel, tehes seda vaid teatud sümptomite säilimisel ja/või suitsetajatel ning sedagi mitte enne kui 6 nädala möödumist. Ambulatoorse ravi korral hinnatakse ravi mõjusust 48 tunni

möödumisel ravi algusest. Kui efekti ei ole, tuleb kaaluda hospitaliseerimise vajadust või radioloogilise uuringu tegemist. Alumiste hingamisteede infektsioonide 2011. aasta ravijuhendis (5) on märgitud, et amoksitsilliin jääb praegu kõige tõhusamaks suukaudseks ravimiks. Amoksitsilliini suuremat efektiivsust võrreldes 8 teise antibiootikumiga alumiste hingamisteede infektsiooni ambulatoorses ravis on näidanud ka Butler kaasautoritega (18). Mööduka raskusega haigusvormi ravitakse amoksitsilliini ja klaritromütsiiniga suu kaudu ka haiglas. Kui suukaudset ravi ei saa teha, on eelistatum parenteraalne intravenoosne ravi penitsilliini või amoksitsilliini ja klaritromütsiiniga. Penitsilliinitalumatuse korral on doksütsükliin põhiliseks alternatiiviks, teisejärgulised on levofloksatsiin või moksifloksatsiin. Kui suukaudne ravi on vastunäidustatud ja tegemist on penitsilliinitalumatusega, rakendatakse monoterapiat parenteraalse levofloksatsiiniga. Penitsilliin G ja amoksitsilliin jäävad valikravimiteks penitsilliini suhtes tundlike või mööduvalt tundlike pneumokokkide infektsiooni korral. Penitsilliiniresistentsuse korral on esmavaliku ravimiteks tseftriaksoon või tsefotaksiim (9).

Raske pneumoonia käsitluses oleks haiglas saabumisel õige kinnitada diagnoos ja otsustada ravi esimese 4 tunni jooksul. Raske vormi korral on empiiriliseks raviks eelistatud laia toimespektriga parenteraalselt (intravenoosselt) manustatavad antibiootikumid: beetalaktamaasikindel beetalaktaamantibiootikum ja makroliid (klaritromütsiin) (vt tabel 1). Penitsilliini-allergia korral ordineeritakse 3. põlvkonna tsefalosporiini koos klaritromütsiiniga. Efekti hinnatakse 48tunnise ravi järel, hindamisel arvestatakse peale kliiniliste näitajate ka C-reaktiivse valgu (CRV) sisalduse muutumist. Statsionaaris jälgitakse arteriaalse vere hapnikusisaldust ja vere küllastatust hapnikuga, vajaduse korral rakendatakse hapnikravi ja kontrollitakse korduvalt vere gaaside sisaldust, eriti kui on tegemist hüperkapnilise hingamispuudulikkusega. Venosse trombemboolia profülaktikaks väheliikuvatele patsientidele manustatakse profülaktilises annuses fraktsioneeritud hepariini. Kui seisund lubab ja tüsistusi ei ole, on soovitatav haigel esimesel ööpäeval vähemalt 20 minutit istuda, suurendades liikumiskoormust igal

Tabel 1. Keskkonnatekkese pneumoonia empiirilise ravi tabel täiskasvanuile, lähtudes haiguse raskusastmest (3)

Pneumoonia raskusaste ja skoor	Ravi koht	Eelistatud ravi	Alternatiivne ravi
Kerge vorm (skoor 0–1, suremus < 3%)	Kodu	Amoksitsilliin, 500 mg x 3 suu kaudu	Doksütsükliin, 200 mg – 100 mg; või klaritromütsiin, 500 mg x 2 <i>per os</i>
Kerge vorm (skoor 0–1, suremus < 3%), sotsiaalsed näidustused	Haigla	Amoksitsilliin, 500 mg x 3 <i>per os</i> . Kui suukaudne ravi pole võimalik, sama ravim iv	Doksütsükliin, 200 mg – 100 mg; või klaritromütsiin, 500 mg x 2 <i>per os</i>
Mööduka raskusega vorm (skoor 2, suremus 9%)	Haigla	Amoksitsilliin, 500 mg x 3 suu kaudu. Kui suukaudne ravi pole võimalik, sama ravim iv, või bensüülpenitsilliin, 1,2 x 4 iv; + klaritromütsiin, 500 mg x 2 iv	Doksütsükliin, 200 mg – 100 mg suu kaudu; või levofloksatsiin, 500 mg x 1 suu kaudu; või moksifloksatsiin, 400 mg x 1 suu kaudu
Raske vorm (skoor 3–5, suremus 15–40%)	Haigla, vajalik pidev jälgimine	Antibiootikumi manustada nii kiiresti kui võimalik. Amoksitsilliin klavulaanhappega, 1,2 g x 3 iv; + klaritromütsiin, 500 mg x 2 iv. <i>Legionella</i> tugeva kahtluse korral lisada levofloksatsiin	Bensüülpenitsilliin, 1,2 g x 4; + kas levofloksatsiin 500 mg x 2 iv; või tsiiprofloksatsiin, 400 mg x 2 iv; või tsefuroksiim, 1,5 g x 3 iv; või tsefotaksiim, 1 g x 3 iv; või tseftriaksoon, 2 g x 1 iv; + klaritromütsiin, 500 mg x 2 iv. <i>Legionella</i> tugeva kahtluse korral lisada levofloksatsiin

Tabel 2. Aspiratsioonipneumoonia ravi soovitused 2011. aasta juhendi järgi (5)

Haiglas, suunatud kodust	Intensiivravi osakonnas, suunatud hooldekodust
Suukaudne või iv ravi	klindamütsiin + tsefalosporiin või
β-laktaam/β-laktamaasinhibiitor või klindamütsiin või iv tsefalosporiin + suu kaudu metronidasool või moksifloksatsiin	tsefalosporiin + metronidasool

Tabel 3. Mikrobioloogiliselt kinnitatud pneumoonia ja aspiratsioonipneumoonia soovitatav ravi (3)

Patogeen	Eelistatav ravim	Alternatiiv
<i>S. pneumoniae</i>	Amoksitsilliin, 500 mg – 1,0 g x 3 p.o.; või bensüülpenitsilliin, 1,2 x 4 iv	Klaritromütsiin, 500 mg x 2 p.o.; või tsefuroksiim, 0,75–1,5 g x 3 iv; või tseftriaksoon 2 g x 1 iv
<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Klaritromütsiin, 500 mg x 2	Doksütsükliin, 200 mg x 1, edasi 100 mg x 1; või fluorokinoloon p.o. või iv
<i>Legionella spp.</i>	Fluorokinoloon, p.o. või iv	Klaritromütsiin, 500 mg x 2 p.o. või iv
<i>H. influenzae</i>	Beetalaktamaasi mitteprodutseeriv tüvi: amoksitsilliin, 500 mg x 3 p.o. või iv. Beetalaktamaasi produtseeriv tüvi: amoksitsilliin klavulaanhappega, 625 mg x 3 p.o. või 1,2 g x 3 iv	Tsefuroksiim, 750 mg – 1,5 g x 3 iv; või tseftriaksoon, 2 g x 1 iv; või fluorokinoloon p.o. või iv
Gramnegatiivsed enteraalised batsillid	Tsefuroksiim, 1,5 g x 3; või tsefotaksiim, 1–2 g x 3 iv; või tseftriaksoon, 1–2 g x 2 iv	Fluorokinoloon iv või imipeneem, 500 mg x 4 iv; või meropenem, 0,5–1,0 x 3 iv
<i>P. aeruginosa</i>	Tseftatsidiim, 2 g x 3 iv; + gentamütsiin või tobramütsiin (doos monitoorimisel)	Tsiiprofloksatsiin, 400 mg x 2 iv; või piperatsilliin, 4 g x 3 iv; + gentamütsiin või tobramütsiin
<i>S. aureus</i>	Mitte MRSA: flukloksatsilliin, 1–2 g x 4 iv; ± rifampitsiin, 600 mg x 1 või x 2 p.o./iv	MRSA: vankomütsiin, 1 g x 2 iv; või linesoliid, 600 mg x 2 iv; või teikoplaniin, 400 mg x 2 iv; ± rifampitsiin, 600 mg x 1 või 2 p.o./iv
Aspiratsioonipneumoonia	Amoksitsilliin klavulaanhappega, 1,2 g x 3 iv	Lähtuda kohaliku mikrobioloogi nõuandest

järgmisel päeval. Suukaudsele ravile on soovitatav üle minna kohe seisundi paranemisel, kui temperatuur on normaalne olnud vähemalt 24 tundi, pulsisagedus < 100 x/min, hingamissagedus < 30 x/min, patsient on võimeline sööma, arteriaalne vererõhk on normis, ei ole hüpoksiat ega bakterieemiat, pole andmeid *Legionella*, stafülokoki või gramnegatiivsete batsillide infektsiooni kohta, puuduvad seedetraktivaevused (3).

Soovitatav on antibiootikumi valik otsustada mitme arsti osavõtul. Kui patogeen on selgunud, tuleb rakendada etioloogilist ravi (vt tabel 2 ja 3). Pneumokokkinfektsiooni puhul määratakse amoksitsilliini 500–1000 mg x 3 suu kaudu või bensüülpenitsilliini 1,2 g x 4 veenisisesi. Alternatiiviks on klaritromütsiin 500 mg x 2 suu kaudu või tsefuroksiim 0,75–1,5 g x 3 veenisisesi.

Raske, kuid mitte intensiivravi vajava pneumoonia korral on 2011. aasta juhendi järgi empiiriliseks raviks kasutatavate ravimite valik järgmine:

- aminopenitsilliin ± makroliid,
- aminopenitsilliin või beetalaktamaasi inhibiitor ± makroliid,
- mitte-antipseudomonaalne tsefalosporiin,
- tsefotaksiim või tseftriaksoon ± makroliid,
- levofloksatsiin,
- moksifloksatsiin,
- penitsilliin G ± makroliid.

TÜ Kliinikumi antibiootikumravi juhendis (17) oli erinevalt eeltoodud soovitusetest eraldi käsitletud kerge ning mööduka raskusega alla 65aastaste patsientide ning

Tabel 4. *Streptococcus pneumoniae* (49 isolaati) tundlikkus ajavahemikul 2000–2003 TÜ kopsukliinikusse hospitaliseeritud ja ambulatoorselt ravitud alumiste hingamisteede infektsioonidega patsientidel (20)

Antibiootikum	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Tundlik (%)	Mõõdukalt resistentne (%)	Resistentne (%)
Penitsilliin	0,012	0,032	93,9	6,1	0
Tsefuroksiimnaatrium	0,016	0,07	95,9	2,0	2,0
Klaritromütsiin	0,047	0,094	95,9	2,0	2,0
Tsiprofloksatsiin	1,0	2,2	89,8	2,0	8,2
TMP-SMX*	0,19	1,5	73,5	24,5	2,0

*TMP-SMX: trimetoprim-sulfometoksasool

üle 65aastaste riskiteguritega haigete etioloogilist ravi, mille põhiline soovitatav ravimite valik oli siiski ligikaudu sama, ainult väikse erinevusega (*H. influenzae* beetalaktamaasnegatiivse vormi korral soovitati ampitsilliini ja stafülokokilist etioloogiat polnud eraldi võimalusena keskkonnatekkese pneumoonia puhul välja toodud). Stafülokokitekkelist pneumooniat käsitleti haiglatekkese kopsupõletikuna ning metitsilliiniresistentse *S. aureus*'e (MRSA) tekkese infektsiooni ravi soovitus oli küll linesoliid, kuid polnud vankomütsiini. Tegelikult on etoloogiliste ravimite valik otseselt piirkondlikust mikroobitundlikkusest antibiootikumide suhtes. Uuringute järgi on meil mikroobide ravimiresistentsust isegi vähem kui arenenud Euroopa maades (19).

Alumiste hingamisteede infektsioonide uuringu andmel (2000–2003) TÜ kopsukliinikus ei ilmnunud isoleeritud pneumokokitüvedel multiresistentsust ega täielikku antibiootikumiresistentsust (vt tabel 4), küll esines aga mõõdukat resistentsust 6,1%-l juhtudest; tundlikkust penitsilliini suhtes ilmnes 93,9%-l, tsefuroksiimnaatriumi suhtes 95,9%-l ja klaritromütsiini suhtes samuti 95,9%-l juhtudest (20). Sama töö järgi olid *H. influenzae* (66 isolaati, neist 3% beetalaktamaaspositiivseid) ja *M. catarrhalis*'e (25 isolaati, neist 96% beetalaktamaaspositiivseid) isoleeritud tüved 100% tundlikud amoksitsilliini suhtes koos klavulaanhappega ning tsefuroksiimnaatriumi ja tsiprofloksatsiini suhtes, kuid vastavalt vaid 81,8% ja 88,0% klaritromütsiinitundlikud (20).

Nende, käesoleval sajandil meil tehtud uuringute järgi (13, 20) võib pneumoonia raviks sobida noorematele isikutele amoksitsilliin, penitsilliin ja klaritromütsiin; vanematele patsientidele ja riskitegurite

esinemise korral seevastu amoksitsilliin klavulaanhappega ja tsefuroksiim. Seesugused on ka viimaste juhendite (3, 5) soovitus (vt tabel 1, 3).

Võrreldes TÜ Kliinikumi uuringute põhjal kindlate tekitajate antibiootikumitundlikkuse andmeid perioodil 1996–1998 ja 2000–2003, selgus, et pneumokoki penitsilliinitundlikkus oli paranenud (79,5%-lt 93,9%-ni), tsefuroksiimitundlikkus jäänud samaks (100%), erütromütsiini-klaritromütsiinitundlikkus taas suurenenud (90,2%-lt 95,9%-ni) nagu ka tsiprofloksatsiinitundlikkus (83,3%-lt 89,8%-ni) (13, 20).

Üleminek parenteraalselt ravilt suukaudsele osutub raske pneumoonia korral võimalikuks samade näitajate esinemise korral nagu mõõduka haigusvormi puhul. Seejuures soovitatakse üleminekul parenteraalselt tsefalosporiiniravilt suukaudsele ravile kasutada amoksitsilliini klavulaanhappega, eelistades seda tsefalosporiinidele ja fluorokinolonidele. Amoksitsilliin klavulaanhappega on eriti tõhus annuses 625 mg × 3 pneumokokkide, *H. influenzae* ja *S. aureus*'e ning mikrofloora tekitatud anaeroobsete infektsioonide korral (3). Makroliididel on meie andmetel vaid mõõdukas toime *H. influenzae* infektsiooni korral. Antibakteriaalse ravi kestuseks kerge ja mõõduka raskusega ilma tüsistusteta pneumoonia puhul piisab 7 päevast. Raske vormi puhul, kui tekitaja pole teada või on tegemist atüüpilise tekitajaga, soovitatakse 14–21-päevast ravi, lähtudes kliinilistest näitajatest (3). Haigetel, kes said parenteraalset ravi bensüülpenitsilliini + levofloksatsiiniga ilma amoksitsilliinita, on soovitatav jätkata antibakteriaalset ravi amoksitsilliiniga 500–1000 mg × 3.

Suremust pneumooniasse esineb ka tänapäeval. S. Ewigi ja A. Torrese andmetel on suremus pneumooniasse haiguse alguspäevadel 7%, järgneva 5 aasta jooksul aga

50%. Autorid soovivad suhtuda pneumooniahaigesse kui kiirabi vajavasse müokardiinfarkti haigesse, rakendades kõiki vajalikke ravimeetmeid (21).

Pneumooniatekitajate raviresistentsus ja selle vältimise võimalused

Sotsiaalministeeriumi tellitud raportis on Eestis 2009. aasta EARSSi (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) andmetel leitud penitsilliini suhtes mittetundlikke pneumokokitüvesid vähem kui 5%-l haigusjuhtudest ja penitsilliiniresistentsus invasiivsete tüvede hulgas on üliharv (22). K. Lõivuke koos kaasautoritega tutvastas 2004. aastal Eestis korraldatud invasiivsete patogeenide uuringus, et invasiivsete pneumokokkide tüved olid kõik penitsilliinitundlikud, erütromütsiiniresistentsust esines 6%-l juhtudest (23). Siinjuures on huvitav tuua andmeid Soome kohta. M. Rantala uuringu (24) eesmärgiks oli selgitada, millised on pneumokoki antibiootikumiresistentsuse kujunemise trendid Soomes. 2002. aastal tehtud mitteinvasiivsete pneumokokkide 1007 analüüsist ei olnud 5%-l tundlikkust erütromütsiini, 12%-l penitsilliini ja 14,4%-l erütromütsiini suhtes. Multiresistentsust täheldati 10,5%-l proovidest. 2002.–2006. aasta invasiivsete pneumokokkide materjal (3571 tüve) oli täheldatav muutus: resistentsus erütromütsiini suhtes suurenes 16%-lt 28%-ni, penitsilliini suhtes mittetundlikkus 8%-lt 16%-ni ja penitsilliiniresistentsus 0,8%-lt 3,7%-ni. Järeldati, et suure erütromütsiiniresistentsuse pärast ei saa erütromütsiin olla esmavaliku preparaadiks pneumokokk-infektsioonide ravis; ka penitsilliinitundlikkus vähenes jälgimisaja jooksul, kuid täielikult resistentsid pneumokoki isolaate oli siiski vähe.

2008. aasta 32 riigi invasiivsete mikroobide uuringu andmeil oli 11 584 isolaadist penitsilliini suhtes mittetundlikke 10%. Seejuures oli mittetundlike *S. pneumoniae* isolaatide tase enamikus Põhja-Euroopa riikides < 5%, kuid Soomes 11%, Iirimaa 23%. Kõrge tase (> 25%) oli Lõuna-Euroopa maades: Prantsusmaal 30%, Ungaris 27%, Maltal 47%. Penitsilliini suhtes mittetundlike pneumokoki isolaatide tase näitas aga olulist langust järgnevatel aastatel. Samasugust tendentsi oli märgata ka Leedus ja Norras. Belgias jätkus 2008. aasta andmete

järgi penitsilliini suhtes mittetundlike ja resistentsete isolaatide tunduv vähene-mine (5).

E. Tamme jt 2003. aasta andmetel (25) oli Eestis 182-st isoleeritud pneumokokitüvest penitsilliini suhtes mõõdukalt resistentsid vaid 9%, täielikku resistentsust ei leitud. Riigiti on penitsilliiniresistentsuse näitajad erinevad, küündides Lõuna-Euroopas 30–50%-ni ja Skandinaavia maades vaid 5%-ni. Makroliidiresistentsus oli Prantsusmaal > 30%, Skandinaavias < 10%. 1999.–2000. aastal oli pneumokokitüvedest 28% resistentsed 3. põlvkonna tsefalosporiinide suhtes.

E. Tamme ja kaasautorite 2007. aastal avaldatud töös (26) käsitleti tervetel lastel ninaneelust isoleeritud *S. pneumoniae* tüvede antibiootikumitundlikkust perioodil 1999–2000 ja 2003. Analüüsiti ka lastel kasutatud antibakteriaalset ravi. Selgus, et enim kasutatud ravimiteks olid lastel penitsilliin ja erütromütsiin ning kuna makroliide ja tsefalosporiine oli suhteliselt vähe kasutatud, jäi penitsilliini ning erütromütsiini mittetundlikkus madalale tasemele.

Olulist korrelatsiooni penitsilliini kasutamise ja pneumokoki resistentsuse vahel Euroopas on näidanud Goossens kaasautoritega, kelle andmetel kasutatakse Eestis ambulatoorses ravis antibiootikume vähem võrreldes teiste Euroopa maadega (27).

Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituut (CLSI) on jaanuaris 2008 avaldanud söötmele pneumokoki kasvu inhbeeriva minimaalse penitsilliinikontsentratsiooni suhtes uued kriteeriumid. Need kriteeriumid rajanevad kliinilisel efektil ja mittetundlikkusel *in vitro* (5). Kui varem peeti pneumokoki penitsilliini suhtes tundlikuks, mõõdukalt tundlikuks ja resistentseks penitsilliini minimaalse inhbeeriva kontsentratsiooni (MIC₉₀) väärtuste korral vastavalt ≤ 0,06 mg/l, 0,12–1 mg/l ja > 2 mg/l, olenemata kliinilisest sündroomist ja penitsilliini manustamise viisist, siis need kriteeriumid jäid muutmata ainult haigete puhul, kel polnud meningiiti ja keda raviti suukaudse penitsilliiniga (nt ambulatoorselt ravitud pneumoonia). Haigete jaoks, keda raviti penitsilliiniga intravenoosselt, on uuteks kriteeriumiteks ≤ 2,4 mg/l ja ≤ 8 mg/l (vastavalt tundlik ja mõõdukalt tundlik). Sellise muudatuse eesmärgiks oli suunata klinitsiste sagedasemale penitsilliini kasutamisele mittemeningiitilise pneumokokk-

infektsiooni korral laia spektriga antibiootikumide asemel. Sellise soovitusel eesmärgiks on ära hoida ravimiresistentse pneumokoki ja metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus*'e (MRSA) ning *Clostridium difficile* levikut, mis võiks tuleneda laia spektriga antibiootikumide kasutamisest (28). Seega võiks pneumooniakahvlusega hospitaliseeritud patsiendile olla sobiv annus 2 g G-penitsilliini intravenoosselt iga 4 tunni järel ning see võiks olla tõhus, kui tekitaja penitsilliini MIC₉₀ on ≤ 8 mg/l. Ravimite annused neerukahjustuse korral võiksid olla järgmised: tseftreaksoon 1 g intravenoosselt või lihasesse iga 12 tunni järel või tsefotaksiimi 2 g intravenoosselt iga 6 tunni järgi, kui MIC₉₀ on ≤ 8 mg/l (29).

Makroliide on tihti ambulatoorses praktikas kasutatud respiratoorsete infektsioonide raviks. Sellega seostatakse aga pneumokoki suurenenud makroliidiresistentsust, mis erinevates maades on erinev, kõikides 4-st kuni 70%-ni. Sageda resistentsuse kujunemise põhjuseks peetakse antibiootikumide üha laienevat liigset kasutamist (30).

Tuntumad patogeenide ravimiresistentse riskitegurid on eelnev antibiootikumide kasutamine, pneumokokikandlus, hooldekodudes viibimine, rasked kaasuvad haigused (ennekõike kardiopulmonaalsed haigused), immunosupressioon, rohke alkoholarvitamine ja suitsetamine. Resistentsuse tekkemehhanismid sõltuvad konkreetsest antibiootikumist. Beetalaktaamiresistentsus on tingitud geneetilistest mutatsioonidest penitsilliiniga seonduvates proteiinides (PSP), resistentsuse aste oleneb beetalaktaamide afiinsusest PSP suhtes. Resistentsus makroliidide suhtes põhineb peamiselt kahel mehhanismil: aktiivne ravimitransport bakterirakust välja ja ribosomaalne modifikatsioon. Resistentsus fluorokinoloonide suhtes on mutatsioonide tulemus peamiselt DNA-güraaside parC ja gyrA geenides. Resistentsuse kujunemine on selgesti seotud antibiootikumide (liigse) kasutamisega. Alljärgnevalt on toodud 3 kokkuvõtva töö andmed põhiliste antibiootikumide ambulatoorse kasutamise kohta Euroopas perioodil 1997–2009. Esimeses töös võeti kokku andmed kitsa toimespektriga, laia toimespektriga, penitsillinaasikindla penitsilliini ja penitsilliini koos beetalaktamaasi inhibiitoriga kasutamise kohta päevadooside alusel (1000 inimese päevas kasutatud annused) 33 Euroopa riigis.

Kõige rohkem kasutati antibiootikume Prantsusmaal, kõige vähem Venemaal. Leiti, et kõikide penitsilliinivormide kasutamine oli suurenenud perioodil 1997–2009 (31). Teises töös tuvastati sarnase meetodika abil uurides enamikus Euroopa maades vanemate ja kitsama toimega tsefalosporiinide kasutamise vähenemine võrreldes uuemate ja laia toimespektriga tsefalosporiinidega. Järeldati, et laia toimega tsefalosporiinide kasutamise suurenemine ei ole õigustatud (32). Kolmandas töös uuriti antibiootikumide kasutamise kvaliteeti ning leiti oluline erinevus Põhja- ja Lõuna-Euroopa riikide vahel. Kasutamise kvaliteet, mille kriteeriumiks oli laia toimespektriga antibiootikumide suurem kasutus kitsama toimespektriga antibiootikumidega võrreldes, oli halvenenud perioodil 2004–2009, sest rohkem kasutati laia spektriga antibiootikume: makroliide, linkoosamiide ja fluorokinoloone. Järeldati, et antibiootikumide ambulatoorse kasutamise parandamiseks tuleks oluliselt vähendada antibiootikumide üldist kasutamist ja eriti laia spektriga antibiootikumide kasutamist (33).

HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt.

SUMMARY

Treatment of pneumonia at present time

Helle Leesik^{1,2}, Ülle Ani², Alan Altraja^{1,2}

The principal aim of this review is to shed light on practical issues of etiology and management of pneumonias with special respect to the most recent international practice guidelines and data on antimicrobial resistance in Estonia as well as in Europe. The etiology and resistance patterns are substantially affected by host-related modifying factors. Apart from *Streptococcus pneumoniae* as the leading pathogen, *Staphylococcus aureus* and gram-negative bacilli also play a major role. Clinical investigations, as well as management need to be carried out according to severity of pneumonia. In addition to routine sputum analyses, determination of bacterial antigens in the urine is usually of benefit. Nevertheless, modern methods targeted to detection

¹ Lung Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia
² Department of Pulmonology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Helle Leesik
helleleesik@gmail.com

Keywords:
community-acquired pneumonia, etiology of pneumonia, antimicrobial resistance, treatment of pneumonia

of pathogen-specific DNA are preferred in determining the typical pathogens but are also favoured in the diagnostics of viral and other atypical pathogens.

The initial therapy of microbial pneumonias is empiric. In non-severe cases, treatment with antibiotics with an as narrow antibacterial spectrum as possible is indicated. To treat severe pneumonia, use of antibacterials with a broad spectrum of action or a combination of two or more drugs is considered reasonable. In the presence of modifying or risk factors 2nd-generation cephalosporins or beta-lactam antibiotics combined with beta-lactamase inhibitors are indicated. In Estonia, the penicillin and macrolide resistance of pneumococci is less than 5%. To prevent development of resistance higher than this, a proper policy for usage of antibiotics needs to be implemented with an establishment of infection control services in major hospitals.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Nair GB, Niederman MS. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. *Med Clin North Am* 2011;95:1143–61.
2. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377:1264–75.
3. Lim WS, Boudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(Suppl 3):iii1–55.
4. Anevlavis S, Bourou D. Community acquired bacterial pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:361–74.
5. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):E1–59.
6. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect* 2009;59:83–9.
7. Domínguez J, Andreo F, Blanco S, et al. Rapid detection of pneumococcal antigen in serum samples for diagnosing pneumococcal pneumonia. *J Infect* 2006;53:21–4.
8. Turner D, Schwarz Y, Yust I. Induced sputum for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV patients: new data, new issues. *Eur Respir J* 2003;21:204–8.
9. Ortvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:563–74.
10. Musher DM. Clinical and microbiological end points in the treatment of pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47(Suppl 3):S207–9.
11. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;41:345–51.
12. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010;50:202–9.
13. Leesik H, Ani U, Juhani A, Altraja A. Microbial pathogens of adult community-acquired pneumonia in Southern Estonia. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:384–94.
14. Ortvist A. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults. *Eur Respir J Suppl* 2002;36:40s–53s.
15. Shorr AF, Owens RC, Jr. Guidelines and quality for community-acquired pneumonia: measures from the Joint Commission and the Centers for Medicare and Medicaid Services. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:S2–7.
16. Sagedasemate haiglaväliste infektsioonhaiguste laboratoorse diagnostika ja ravi algoritmide perearstidele. <http://www.ravijuhend.ee/ravijuhendikasutajale/ravijuhendite-andmebaas/67/Sagedasemate+haiglav%C3%A4liste+infektsioonhaiguste+laboratoorse+diagnostika+ja+ravi+algoritmide+perearstidele> 2005.
17. Antibiootikumravijuhend. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2010.
18. Butler CC, Hood K, Kelly MJ, et al. Treatment of acute cough/ lower respiratory tract infection by antibiotic class and associated outcomes: a 13 European country observational study in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2472–8.
19. Karki T. Ravimiresistentsus Eestis. *Eesti Arst* 2004;4:128–35.
20. Altraja A, Naaber P, Tamm E, et al. Antimicrobial susceptibility of common pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections in Estonia. *J Chemother* 2006;18:603–9.
21. Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. *Eur Respir J* 2011;38:253–60.
22. Oona M, Tamm E, Liiv K jt. Pneumokokkinfektsiooni vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. Sotsiaalministeerium, Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2011:1–65.
23. Lõivukene K, Kermes K, Sepp E jt. Invasiivsete patogeeneid struktuur ja antibiootikumitundlikkus: olukord Eestis 2004. *Eesti Arst* 2005;84:520–6.
24. Rantala M. Antibioticum resistance in Streptococcus pneumoniae in Finland with special reference to macrolids and telithromycin. Helsinki. Publications of the National Institute for Health and Welfare 2009;9.
25. Tamm E, Kõljalg S, Lutsar I jt. Pneumokokkinfektsioon lapseas. *Eesti Arst* 2003;82:464–7.
26. Tamm E, Naaber P, Maimets M, et al. Antimicrobial susceptibility and serogroup/serotype distribution of nasopharyngeal isolates of Streptococcus pneumoniae in healthy Estonian children in 1999–2003. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:824–6.
27. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579–87.
28. Wayne PA. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute 2008;CLSI document M100–S18.
29. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 2006;42:224–33.
30. Halpern MT, Schmier JK, Snyder LM, et al. Meta-analysis of bacterial resistance to macrolides. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:748–57.
31. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 6):vi13–23.
32. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 6):vi25–35.
33. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 6):vi71–7.