

Pneumokokkinfektsioon lapseas

Eda Tamm¹, Siiri Kõljalg², Irja Lutsar¹, Matti Maimets³, Paul Naaber² – ¹TÜ lastekliinik, ²TÜ Kliinikumi ühendlabor, ³TÜ sisekliinik

S. pneumoniae, antibiootikumresistentsus, ravi põhiprintsiibid

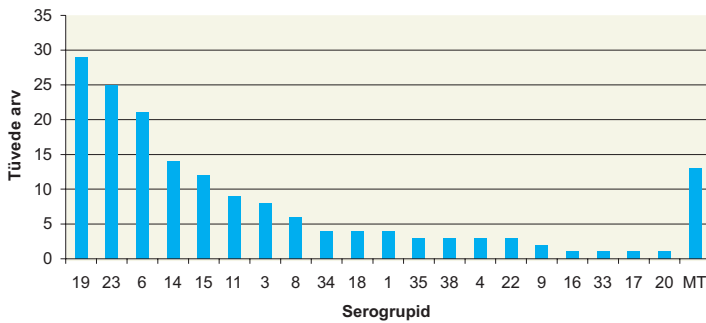
Streptococcus pneumoniae (pneumokokk) on üks olulisemaid bakteriaalse respiratoorse ja invasiivse infektsiooni tekitajaid lapseas. Viimase kahekümne aasta jooksul kujunenud pneumokoki antibiootikumresistentsuse üheks peamiseks riskiteguriks peetakse liigset antibiootikumide tarvitamist. Ülevaateartiklis on käsitletud pneumokoki antibiootikumresistentsuse tekkemehhanisme ja levikut maailmas, samuti selle kliinilist tähendust ning tutvustatud ka antibakteriaalse ravi taktikat ja uusi profülaktikavõimalusi pneumokokkinfektsiooni korral.

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on lapseas üks peamisi bakteriaalse infektsiooni tekitajaid, mis põhjustab väga erinevaid haigusi alates sellistest sagedastest infektsioonidest nagu äge otiit, sinusiit ja kopsupõletik ning lõpetades invasiivsete infektsioonidega nagu baktereemia ja meningiit. Kuigi pneumokokkinfektsiooni põetakse igas vanuses, on suurim risk haigestuda alla kaheaastastel lastel ja vanuritel. Haigestumus invasiivsesse pneumokokkinfektsiooni Euroopas on 8,9–25 juhtu 100 000 lapse kohta, sealhulgas meningiiti 3–4 juhtu 100 000 lapse kohta aastas (1). Invasiivse pneumokokkinfektsiooni suremuseks on 10–20%, selle peamiseks põhjuseks on meningiit (1). Rohkem kui viis aastakümnet on penitsilliin olnud pneumokokkinfektsiooni valikravimiks, kuid viimase kahekümne aasta jooksul esilekerkinud resistentsus nii penitsilliini kui ka paljude teiste antibiootikumide suhtes on muutnud nende haiguste ravi tunduvalt komplitseeritumaks.

Artikli **eesmärgiks** on anda ülevaade pneumokoki antibiootikumresistentsuse tekke põhjustest ja kujunemise mehhanismidest, resistentsete pneumokokkide levimusest erinevates geograafilistes piirkondades, antibakteriaalse ravi taktikast pneumokokkinfektsiooni korral ning kaasaegsetest profülaktikavõimalustest.

Ninaneelu kolonisatsioon

S. pneumoniae reservuaariks ja inimeselt inimesele ülekande peamiseks allikaks organismis on ninaneel, kus mikroobid persisteeruvad ekstratsellulaarselt haigust tekitamata. Pneumokoki ümbritseb polüsahhariidne tüübispetsiifiline kih, mis on bakteri põhiliseks virulentsusteguriks ning kaitseb teda fagotsütoosi eest. Kihnu erineva polüsahhariidse koostise tõttu eristatakse üle 40 pneumokoki serogrupi, mis jagunevad omakorda 90 serotüübiks. Kuna alla 2aastastel lastel puuduvad tüübispetsiifilised kaitsvad antikehad, siis toimub nende esmaskolonisatsioon pneumokokkidega juba esimesel eluaastal. Iisraelis ja Soomes tehtud uurimuste andmetel olid 2 ja 24 kuu vanustest lastest vastavalt 26% ja 62% ning 9% ja 43% koloniseeritud pneumokoki poolt (2, 3). Islandil oli 2–6aastastest lastest koloniseeritud 54% (4). Eestis uuritud tervetest 2–6aastastest lasteaiastest oli 46% koloniseeritud pneumokoki poolt (5). Erinevused kolonisatsiooni levimuses maailma eri paikade vahel võivad olla põhjustatud uuritavate vanusest, rahvusest, asustuse tihedusest, sotsiaal-majanduslikust olukorrast, aga ka erinevustest uuritava materjali võtmises ning isoleerimise tehnikas. Vanuse suurenedes kolonisatsioon väheneb ning on 6–11 aastaste laste seas 30–35% ja täiskasvanutel 18–19% (6). Kaks aastat kestnud uuring Alabamas näitas, et 15%-



Joonis 1. Eestis tervete laste ninaneelust isoleeritud *S. pneumoniae* tüvede (n = 168) kuulumine serogruppidesse. MT – mittetüpeeruvad tüved.

koloniseeritud lastest kujunes välja infektsioon (7). Tänapäevaks pole lõplikult selgunud, millised tegurid soodustavad kolonisatsioonist ägeda haiguse väljakujunemist. Kuna infektsiooni põhjustavad enamasti samad tüved, mis koloniseerivad ninaneelu, annab ninaneelu koloniseerivate pneumokokkide antibiootikumtundlikkuse määramine hea ülevaate mingis piirkonnas antibiootikumresistentsete tüvede levimuse kohta (8).

Kuigi pneumokoki serotüüpe on üle 90 ja nende levimus erineb nii regiooni kui ka vanuserühmiti, esineb 10–12 serotüüpi, mis põhjustavad kõige sagedamini invasiivset infektsiooni, ning nende serotüüpidega seostatakse ka resistentsust ühe või mitme antibiootikumi suhtes (9). Eestis tervelt lasteaialastelt ninaneelust isoleeritud pneumokokkide serotüübid on esitatud joonisel 1.

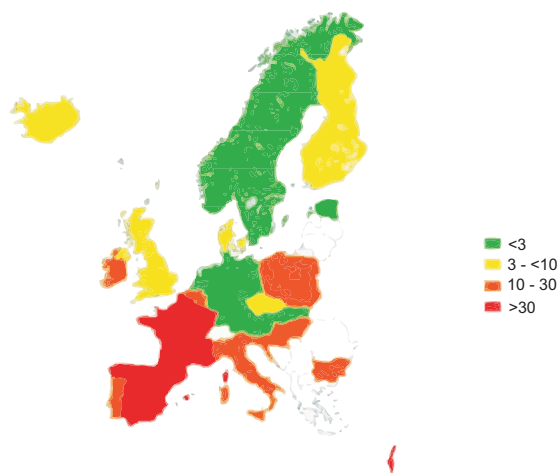
***S. pneumoniae* antibiootikumresistentsus**

Alates 1967. aastast, kui esimene penitsilliinresistentne *S. pneumoniae* (PRSP) tüvi isoleeriti Austraalias, algas järkjärguline PRSP levimise kasv kõikjal maailmas. Märkimisväärne kasvutendents ilmnes aga 1980. aastate lõpus ja see kestab tänaseni. Kõrvuti penitsilliinresistentsusega on suurenenud pneumokokkide resistentsus ka teiste antibiootikumide suhtes. Vastavalt USA standarditele (NCCLS) hinnatakse *S. pneumoniae* penitsilliintundlikkust antibiootikumi minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga, mis pärsib mikroobi kasvu (MIK). Tüvesid peetakse penitsilliini

suhtes tundlikeks, kui MIK on < 0,06 µg/ml; mõõdukalt resistentseteks, kui MIK on 0,12–1,0 µg/ml; ja resistentseteks, kui on MIK > 2 µg/ml. Sageli käsitletakse penitsilliini suhtes mõõdukalt resistentseid ja resistentseid tüvesid koos kui penitsilliini suhtes mittetundlikke tüvesid (PNSP).

Antibiootikumresistentsuse tekkemehhanismid. Antibiootikumresistentsuse tekke ja leviku geneetiline olemus on pneumokokkidel võrreldes teiste mikroobidega mõnevõrra erinev. Teatavasti põhineb penitsilliini toime pneumokoki seinasünteesi eest vastutavate märklaudensüümide (*penicillin binding proteins*, PBP) inhibeerimisel, mistõttu häirub mikroobi rakuseina süntees ja mikroob hukub. Resistentsus kujuneb neid ensüüme kodeerivate geenide transformatsiooni tõttu, mis seisneb lähedaste liikide (tõenäoliselt viridansstreptokokid *S. mitis* ja *S. oralis*) penitsilliinresistentsust kodeeriva vaba DNA omastamises ja inkorporeerimises homologse rekombinatsiooni teel (10). Sõltuvalt sellest, milline kuuest märklaudensüümist on muundunud, tekivad erinevate beetalaktaam-antibiootikumide suhtes resistentsed tüved.

Pneumokokkide resistentsus makroliidide suhtes võib kujuneda mitmel viisil. Väiksema resistentsuse (MIK 1–32 mg/l) kujunemisega seostatakse mehhanismi (kodeerib *mefE* geen), mille puhul antibiootikum pumbatakse rakust välja (*efflux*). Suurema resistentsuse (MIK > 64 g/l) kujunemisel (kodeerib *ermAM* geen) blokeerib metülaas ravimi



Joonis 2. Penitsilliinile mittetundliku *S. pneumoniae* invasiivsete tüvede levimus Euroopas aastatel 1999–2001. Andmed protsentides (EARSS Annual Report 2001).

seostumise bakteri 23S ribosomaalse RNAga. Resistentsust sulfoonamiidide suhtes seostatakse muutustega dihidrofolaadid reduktaasid (kodeerib *dhfr* geen), mille tõttu sulfoonamiidid ei blokeeri enam folaatide sünteesi. Pneumokokkide resistentsust vankomütsiini suhtes ei ole veel siiani kirjeldatud, kuid on leitud vankomütsiini suhtes tolerantseid tüvesid, mille puhul vankomütsiin ainult inhibeerib pneumokokke, kuid ei surma neid.

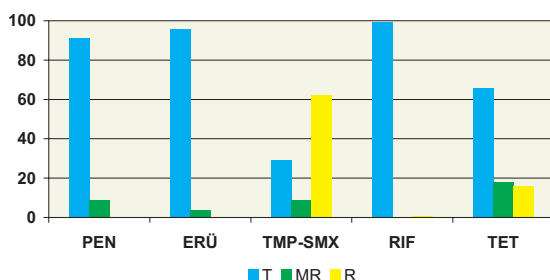
Palju penitsilliiniresistentseid tüvesid ei ole resistentsed mitte ainult teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes, vaid ka makroliidide, tetratsükliini, klooramfenikooli ja trimetoprim-sulfametoksasooli suhtes. Neid tüvesid nimetatakse multiresistentseteks ning praeguseks on dokumenteeritud 16 multiresistentset *S. pneumoniae* kloni (11). Nendest märkimisväärseim on serotüübi 23F kloon (Spain 23F-1), mis identifitseeriti esmakordselt 1980. aastatel Hispaanias ja mis on levinud üle maailma paljudesse regioonidesse.

***S. pneumoniae* antibiootikumresistentsuse levikut mõjustavad tegurid.** Antibiootikumresistentse *S. pneumoniae* kolonisatsiooni ja leviku olulisemateks riskiteguriteks nii rahvastiku kui indiviidi tasandil peetakse antibiootikumide kasutamist, vanust <2 aastat ning lasteaias

käimist (12). Islandil tehtud uurimus näitas, et lastel, kes elasid suurema antibiootikumide tarbimisega piirkonnas, oli ka suurem risk koloniseeruda PRSPga (4). Mitmeaastase invasiivse pneumokokk-infektsiooni uurimuse käigus USAs selgus, et PRSP levimuse kasv 1990ndate algul korreleerus beetalaktaamantibiootikumide suurenenud kasutamisega samal perioodil (13). 11 Euroopa riigis tehtud uurimus näitas olulist seost beetalaktaamantibiootikumide ja makroliidide kasutamise ning PNSP osakaalu vahel invasiivsete tüvede seas (14). Ungaris ja Islandil leiti, et antibiootikumide kasutamise vähenemine korreleerus PRSP levimuse vähenemisega selles geograafilises piirkonnas (15, 16).

Indiviidi tasandil on selgunud, et antibakteriaalne ravi eelneva kuu jooksul suurendas oluliselt PRSPga kolonisatsiooni riski (12). See seos on ilmnenud pneumokoki nasofarüingiaalse kolonisatsiooni nii suure kui keskmise levimusega regioonides. Samuti on näidatud, et eelnenud antibakteriaalne ravi mitte ainult ei suurenda PRSPga kolonisatsiooni riski ning seeläbi ka transmissiooni riski teistele indiviididele, vaid kasvab ka risk haigestuda PRSP tekitatud infektsiooni (17).

Kokkuvõtteks võib öelda, et pneumokokkide antibiootikumresistentsus kujuneb pigem transfor-



Joonis 3. Eestis tervetel lastealastel ninaneelust isoleeritud *S. pneumoniae* (n = 182) antibiootikum-tundlikkus (% isoleeritud tüvedest). PEN – penitsilliin, ERÜ – erütromütsiin, TMP-SMX – trimetoprim-sulfametoksasool, RIF – rifampitsiin, TET – tetratsükliin. T – tundlik, MR – mõõdukalt resistentsed, R – resistentsed.

matsiooni kui punktmutatsioonide vahendusel. Antibiootikumide kasutamine valib ninaneelust välja antibiootikumresistentsed pneumokokid, mis levivad edasi keskkonnas peamiselt kloonalse amplifikatsiooni teel. Antibiootikumresistentsed pneumokokkinfektsioonid kujuneb pigem nakatumise teel väliskeskkonnast saadud resistentsed tüvedega kui vahetult infektsiooni käigus.

Antibiootikumresistentsed *S. pneumoniae* epidemioloogia

Penitsilliinid ja teised beetalaktaam-antibiootikumid. Viimastel aastatel tehtud uurimuste andmetel on PNSP levimus Lääne-Euroopas 25–30% (18). Samas on see riigiti märkimisväärselt erinev, jäädes alla 5% Skandinaavia maades ja Hollandis ning ulatudes üle 50% Prantsusmaal ja Hispaanias (vt jn 2).

Ilmekaks näiteks resistentsuse kasvutendentsist on USA, kus 1980ndate lõpus oli PNSP levimus 4%, mis suurenes vähem kui kümne aastaga 25%ni (19). Eestis tervete lastealaste ninaneelust isoleeritud 182st pneumokoki tüvest olid 9% penitsilliini suhtes mõõdukalt resistentsed (vt jn 3) ning respiratoorsest traktist ja silma sekreedist isoleeritud 100 tüvest oli penitsilliini suhtes mõõdukalt resistentsed 5% (20). Nimetatud uuringutes ei isoleeritud ühtegi penitsilliiniresistentsed tüve.

Paralleelselt penitsilliiniresistentsusega on kasvanud ka pneumokoki resistentsus teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes. Aastatel

1999–2000 USA-s ja Euroopas isoleeritud pneumokoki tüvedest olid vastavalt 34% ja 28% III põlvkonna tsefalosporiinide suhtes mittetundlikud (21, 22).

Makroliidid. Sageli korreleerub pneumokokkide penitsilliiniresistentsus resistentsusega makroliidide suhtes, olles suur Prantsusmaal (>30%), jäädes aga <10% Skandinaavia maades, Hollandis, Austrias ja Islandil (22). USA-s on resistentsus suurenenud 0,2%-lt 1988. aastal 26%-ni 1999. aastal (21). Eestis tehtud uurimustes oli erütromütsiini suhtes mittetundlikke pneumokokke 4–12% (20) (vt jn 3).

Trimetoprim-sulfametoksasool (TMP-SMX). Pneumokokkide resistentsus TMP-SMX suhtes on kasvanud kiiresti, ulatudes Ungaris ja Slovakkias juba 100%ni (18). Ka Eesti ei ole selles suhtes erand, kuna 71% lastealastel isoleeritud pneumokokkidest olid mittetundlikud TMP-SMX suhtes (vt jn 3).

Antibiootikumresistentsuse kliiniline tähendus

Praeguseks ajaks ei ole veel lõplikult selgunud, missugune on antibiootikumresistentsuse kliiniline tähendus pneumokoki põhjustatud infektsioonide korral, sest puuduvad prospektiivsed randomiseeritud uurimused ja välja töötatud raviskeemid põhinevad pigem retrospektiivsetel haigusjuhtudel analüüsil baseeruvatel uurimustel. Kuna pneumokokid erinevad resistentsuse astmelt konkreetse

antibiootikumi suhtes, ei pruugi mõõdukalt resistentsed tüved omada nii olulist kliinilist tähtsust kui resistentsed tüved. Arvestada tuleks ka infektsiooni lokaliseerimisega organismis, antibiootikumi farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste omadustega, immuunvastusega konkreetse infektsiooni suhtes ja mitmete teiste teguritega.

Meningiit. Kuna mõõdukalt penitsilliiniresistentse (MIK 0,1–1 µg/ml) pneumokokkmeningiidi korral ei saavutata penitsilliiniga tekitaja elimineerimiseks küllaldast kontsentratsiooni liikvoris, kasutatakse penitsilliini suhtes mittetundliku (mõõdukalt resistentsed ja resistentsed) pneumokkmeningiidi ravis III põlvkonna tsefalosporiine tsefotaksiimi ja tseftriaksooni.

Selleks et tsefalosporiinidega saavutada maksimaalne efektiivsus, peab nende kontsentratsioon liikvoris püsima kõrgemal tekitaja MIKist vähemalt 90% doseerimisintervallist (23). Selline kontsentratsioon saavutatakse mõõduka tsefalosporiiniresistentse (MIK 1–2 µg/ml) pneumokkmeningiidi ravis. Tsefalosporiiniresistentse (MIK > 2 µg/ml) pneumokkmeningiidi korral lisatakse raviskeemi vankomütsiin, mis on koos tsefalosporiinidega näidanud sünergistlikku toimet tsefalosporiiniresistentse meningiidi ravis (24). Suure tsefalosporiiniresistentsusega (MIK > 4 µg/ml) pneumokkmeningiidi korral soovitatakse lisaks tsefotaksiimile või tseftriaksoonile ja vankomütsiinile juurde lisada veel rifampitsiin (25). Konsensus deksametasooni kasutamise kohta pneumokkmeningiidi ravis puudub. Hiljuti publitseeritud uurimuses deksametasooni kasutamise kohta bakteriaalse meningiidiga täiskasvanutel oli prognoos tervistuda parem haigetel, kelle raviskeemi oli lisatud deksametasoon (26). Seevastu Malawis lastel tehtud uurimuses ei olnud deksametasoon efektiivne lisatuna mädase meningiidi raviskeemi (27).

Kuna Eestis on viimase 5 aasta jooksul pneumokkmeningiidiga lastel liikvorist isoleeritud tekitajad olnud kõik penitsilliini suhtes tundlikud (28), tuleks jätkuvalt pneumokkmeningiidi valikravimina kasutada penitsilliini.

Kopsupõletik. Paljud uurimused on näidanud, et pneumokoki antibiootikumiresistentsus ei ole oluliselt mõjustanud kopsupõletiku kliinilist kulgu ja lõpet ei lastel ega ka täiskasvanutel (29, 30). Vaid üksikjuhtudel on kirjeldatud suuremat suremust penitsilliiniresistentse (MIK > 4 µg/ml) pneumokkilise kopsupõletikuga täiskasvanutel (31). Toetudes uurimustele, soovitatakse normaalse immuunsusega lastel mõõduka penitsilliiniresistentse (MIK 0,1–1 µg/ml) pneumokkilise kopsupõletiku ravis kasutada kõrgdoosis parenteraalset penitsilliini (150 000 TÜ/kg/päevas), ampitsilliini või tsefuroksiimi. Suukaudne ravi amoksitsilliini või tsefuroksiimiga on kasutatav ambulatoorselt või parenteraalse ravi jätkuna. Beetalaktaamallergia korral on alternatiiviks makroliidid. Kui kopsupõletiku tekitajaks on suure tsefalosporiiniresistentsusega pneumokokk (MIK > 4 µg/ml tseftriaksooni või tsefotaksiimi suhtes), on valikpreparaadiks vankomütsiin või klindamütsiin. Kuna *S. pneumoniae* on kõige sagedasem bakteriaalse kopsupõletiku tekitaja lapseas ja kohalik pneumokoki penitsilliiniresistentsus on suhteliselt väike, on Eestis igati õigustatud pneumokkilise kopsupõletiku ravis rakendada esmavalikuna kas parenteraalselt penitsilliini või ampitsilliini ja suukaudses ravis amoksitsilliini.

Äge keskkõrvapõletik. Alates 1995. aastast tehtud uurimused on näidanud, et antibiootikumi suhtes mittetundliku pneumokoki põhjustatud keskkõrvapõletiku korral jäävad paljud antibiootikumid ebaefektiivselt tekitaja elimineerimisel keskkõrvavedelikust (32). Ägeda otitiidi antibakteriaalses ravis kasutatakse peamiselt beetalaktaamide klassi kuuluvaid antibiootikume. Nende toime efektiivsus sõltub ajast, mille jooksul antibiootikumi kontsentratsioon keskkõrvavedelikus püsib üle tekitaja MIKi vähemalt 40–50% doseerimisintervallist (33). Ainukesed suu kaudu manustatavad beetalaktaamantibiootikumid, mis saavutavad sellise kontsentratsiooni keskkõrvavedelikus mõõdukalt penitsilliiniresistentse pneumokoki poolt põhjustatud otitiidi korral, on amoksitsilliin ning tsefalosporiinidest tsefuroksiim

aksetüül ja tsefprosiil. Penitsilliinresistentse (MIK >2 mg/l) pneumokoki poolt põhjustatud otitiid korral on tõhus suuremas annuses amoksitsilliin (70–90 mg/kg/die) või siis parenteraalne tseftriaksoon (34).

Pneumokokkinfektsiooni profülaktika

Alates 1983. aastast on kasutusel olnud 23valentne mittekonjugeeritud polüsahhariid-vaktsiin (sisaldab 23 pneumokoki polüsahhariidset antigeeni), mis on tõhus invasiivse infektsiooni profülaktikas >5aastastel lastel ja täiskasvanutel, kuid ebaefektiivne <2aastastel lastel, kuna selles vanuserühmas kujunenud immuunvastus on nõrk ja lühiajaline. USAs 2000. a litsentseeritud 7valentne konjugeeritud proteiin-polüsahhariidvaktsiin, mis sisaldab serotüüpide 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F polüsahhariidseid antigeene (Prevenar), on osutunud ohutuks ja tõhusaks invasiivse pneumokokkinfektsiooni profülaktikas ka <2aastastel lastel. Põhja-Kalifornias 37 868 lapsel teostatud vaktsiiniuurimus näitas, et vaktsiini efektiivsus oli invasiivse pneumokokkinfektsiooni profülaktikas 97,4% (35). Soomes 1662 lapsel tehtud uurimuses leiti, et vaktsiini üldine efektiivsus ägeda otitiidi suhtes oli 34% (36). Kirjeldatud on ka pneumokokkiline nasofarüingiaalse kolonisatsiooni vähenemist vaktsineerimise järel (37).

Kokkuvõte

Pneumokokk on üks olulisemaid nii bakteriaalsete respiratoorsete infektsioonide kui ka invasiivsete infektsioonide tekitajaid lapseas. Viimaste aastate jooksul üha suurenev pneumokoki antibiootikum-resistentsus on muutnud oluliselt pneumokokkinfektsiooni antibakteriaalse ravi taktikat, eriti ägeda keskkõrvapõletiku ja meningiidi puhul. Kuna antibiootikumide suhtes mittetundliku *S. pneumoniae* levimus on piirkonniti erinev, tuleb antibakteriaalse ravi juhiste väljatöötamisel lähtuda eelkõige kohalikest resistentsuse näitajatest ning silmas pidada nüüdisaegseid antibiootikumide farmakokineetikal ja farmakodünaamilal põhinevaid seisukohti. Kuna Eestis tehtud uurimused näitavad suhteliselt vähest pneumokoki penitsilliinresistentsust, peaksid penitsilliinid jääma *S. pneumoniae* põhjustatud infektsioonide esmavaliku antibiootikumideks. Invasiivse infektsiooni korral tuleks määrata antibiootikumi MIK pneumokoki suhtes ning lähtuvalt sellest rakendada võimalikult mõjusat antibakteriaalset ravi.

Uurimistööd on rahastanud ETF (grant nr 4688 ja DARLA 1538).

Kirjandus

1. Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccine: implications for epidemiology and disease prevention. In: Vaccinations. Potential impact of new vaccines on disease prevention. Highlights of a symposium; 18th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Noordwijk: the Netherlands; 2000. p.5.
2. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Pignansky L, Yagupsky P. Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotype likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. J Infect Dis 1996;174:1352–5.
3. Syrjänen RK, Kilpi TM, Kaijalainen TH, Herva EE, Takala AK. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. J Infect Dis 2001;184:451–9.
4. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefansdottir G, Molstad S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? BMJ 1996;313:387–1.
5. Naaber P, Tamm E, Pütsep A, Kõljalg S, Maimets M. Nasopharyngeal carriage and antibacterial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Estonian children. Clin Microbiol Infect 2000;6:675–7.

6. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practise of infectious disease. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995. p.1811–26.
7. Gray BM, Converse GM, Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage and infection during the first 24 month of life. J Infect Dis 1980;142:923–33.
8. Jacobs MR. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: overview and update. Ped Infect Dis J 1998;17:947–52.
9. Hausdorff WP, Pryant J, Paradise PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use. Pt I. Clin Inf Dis 2000;30:100–21.
10. Schrag JS, Beall B, Dowell FS. Limiting the spread of resistant pneumococci: Biological and epidemiological evidence for the effectiveness of alternative interventions. Clin Microb Rev 2000;13:588–601.
11. McGee L, Klugman KP, Wasas A, Capper T, Brink A. The Antibiotic Surveillance Forum of South Africa. Serotype 19F multiresistant pneumococcal clone harboring two erythromycin resistance determinants [*erm*(b) and *meA*(a)] in South Africa. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:1595–8.
12. Yakupsky P et al. Acquisition, carriage and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel. J Inf Dis 1998;177:1003–12.
13. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS. The continued emergence of drug-resistant *S. pneumoniae* in the United States: An update from the CDC and prevention pneumococcal sentinel surveillance system. J Infect Dis 1991;74:986–93.
14. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goetsch W, Veldhuijzen IK. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerg Inf Dis 2002;8:278–82.
15. Nowak R. Hungary sees an improvement in penicillin resistance. Science 1994;264:364.
16. Kristinsson KG. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. Microb Drug Resist 1997;3:117–23.
17. Dowell SF, Schwartz B. Resistant pneumococci: protecting patients through judicious use of antibiotics. Am Fam Physician 1997;55:1647–54.
18. Felmingham D, Grüneberg 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 Chemoter 2000;45:191–203.
19. PROTEKT Study Database. Feb. 2001 (<http://www.protekt.org>).
20. Linglöf T, Olsson-Liljequist B, Naaber P, Kaftyrea L. Activity of telithromycin on *S. pyogenes* and *S. pneumoniae* in Russia and Estonia: an epidemiological study. Clin Microbiol Infect 2001;7(Suppl 1):173.
21. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffmann SL, Brueggmann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *S. pneumoniae* in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1721–9.
22. EARSS Annual Report 2001. On-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*/*E. faecium*. Bilthoven, The Netherlands; 2002.p.33–5.
23. Lutsar I, Ahmed A, Friedland IR. Pharmacodynamics and bactericidal activity of ceftriaxone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agent Chemother 1997;41:2414–7.
24. Friedland IR, Paris MM, Ehrett S. Evaluation of antimicrobial regimen for treatment of experimental pneumococcal meningitis. Antimicrob Agent Chemother 1993;37:1630–6.
25. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000:457.
26. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenchanya J, Kayira K. Dexametason treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:211–8.
27. Gans J, Beek D. Dexametason in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549–56.
28. Torm S, Zilmer K, Urbsoo K, Mitt P, Näska M, Hämarik M, Tomberg K. The etiology and clinical course of bacterial meningitis in children in Estonia. In: Program and abstracts of the 20th Annual Meeting of the European Society of Infectious Diseases; 2002 May 29-31; Vilnius, Lithuania; 2002.p.107.
29. Tan TQ, Mason EO Jr, Barson WJ. Clinical characteristics and outcome of children with pneumococcal pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Pediatrics 1998;102:1369–75.
30. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995–1997. Am J Public Health. 2000;90:223-9. 31.
31. Garau J, Lonks JR, Gomez L. Failure of macrolide therapy in patients with bacteremia due to macrolide-resistant *S. pneumoniae*. In: Program and abstracts of the 5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins and Ketolids; 1998; Barcelona, Spain.
32. Dagan R, Leibowitz E, Greenberg D. Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. Pediatr Infect Dis J 1995;17:776–82.

33. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:255-9.
34. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1-9.
35. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
36. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
37. Dagan R, Melamed R, Muallem M. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-8.

Summary

Pneumococcal infections in children

Pneumococcus is one of the most common bacterial pathogens in children with upper respiratory tract and invasive infections. Its main reservoir is the human nasopharynx. Nasopharyngeal colonization of *S. pneumoniae* is more common in young children attending day-care centres. At least 90 serotypes have been recognised, although only a fraction of these serotypes are implicated in invasive disease. Pneumococcal resistance to penicillin and other antibiotics has emerged rapidly in recent years. Antibiotic use at both the community and individual levels

have been identified as the strongest risk factor for the carriage and spread of resistant pneumococci. The genetic basis of resistance in *S. pneumoniae* is associated with different clinically relevant mechanisms. The clinical impact of pneumococcal resistance varies with the site of infection and is better documented for meningitis and otitis media than for pneumonia. A heptavalent pneumococcal conjugate vaccine has been shown to be highly effective in preventing invasive disease in children under 2 years of age.

Eda.Tamm@kliinikum.ee