

Preporuke | Recommendations



Izvanbolničke upale pluća u djece

Preporuke hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju

Hrvatskoga liječničkog zbora

Community-acquired pneumonia in children

Recommendations of the Croatian Society for Pediatric Pulmonology

of the Croatian Medical Association

Neven Pavlov¹, Srđan Banac^{2,3}, Irena Bralić^{1,4}, Jasna Čepin Bogović⁵, Ivana Goić Barišić^{1,6}, Biserka Čičak⁷, Nada Kljaić⁸, Blaženka Kljaić Bukvić^{9,10,17}, Iva Mihatrov Štefanović^{7,11}, Ivan Pavić^{1,12}, Marija Radonić¹³, Srđan Roglić¹⁴, Vojko Rožmanić², Goran Tešović^{14,15}, Dorijan Tješić Drinković^{15,16}, Mirjana Turkalj^{5,17}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

³ Klinika za dječje bolesti Kantrida, Klinički bolnički centar Rijeka

⁴ Specijalistička pedijatrijska ordinacija Trogir

⁵ Dječja bolnica Srebrenjak

⁶ Klinički zavod za mikrobiologiju i parazitologiju, Klinički bolnički centar Split

⁷ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

⁸ Opća bolnica Knin

⁹ Opća bolnica „Dr. J. Benčević“ Slavonski Brod

¹⁰ Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta u Osijeku

¹¹ Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹² Klinika za dječje bolesti Zagreb

¹³ Opća bolnica Dubrovnik

¹⁴ Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

¹⁵ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹⁶ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

¹⁷ Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

Deskriptori

IZVANBOLNIČKE INFEKCIJE – dijagnoza, farmakoterapija, mikrobiologija, prevencija, virologija; BAKTERIJSKA UPALA PLUĆA – dijagnoza, farmakoterapija, prevencija; VIRUSNA UPALA PLUĆA – dijagnoza, farmakoterapija, prevencija; PROTUBAKTERIJSKI LIJEKOVI – terapijska uporaba; PROTUVIRUSNI LIJEKOVI – terapijska uporaba; CIJEPLJENJE; PEDIJARIJA; PULMOLOGIJA; DJECA; HRVATSKA; SMJERNICE

Descriptors

COMMUNITY-ACQUIRED INFECTIONS – diagnosis, drug therapy, microbiology, prevention and control, virology; PNEUMONIA, BACTERIAL – diagnosis, drug therapy, prevention and control; PNEUMONIA, VIRAL – diagnosis, drug therapy, prevention and control; ANTI-BACTERIAL AGENTS – therapeutic use; ANTIVIRAL AGENTS – therapeutic use; VACCINATION; PEDIATRICS; PULMONARY MEDICINE; CHILD; CROATIA; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

SAŽETAK. Izvanbolnička upala pluća jest potencijalno ozbiljna infekcija u djece. Dijagnostika izvanbolničkih upala pluća u djece temelji se na anamnestičkim podacima i kliničkim simptomima i znacima, potpomognuto dodatnim dijagnostičkim pretragama: laboratorijskim, slikovnim i mikrobiološkim. Etiologija izvanbolničke upale pluća ovisi o brojnim čimbenicima, kao što su sezonsko, geografski položaj, dob bolesnika i težina bolesti. Liječenje djeteta s izvanbolničkom upalom pluća uključuje primjenu simptomatskih mjera i u većine bolesnika antimikrobnu terapiju. U radu su prikazane kliničke preporuke Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju radi ujednačenja postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja i prevencije izvanbolničkih upala pluća u djece.

SUMMARY. Community-acquired pneumonia is potentially serious infection in children. The diagnosis can be based on the history and clinical signs and symptoms. Additional diagnostic tests (laboratory, imaging, and microbiology) may be helpful when diagnosis is unclear. The most likely etiology depends on a number of factors such as seasonality, geographic location, the age of child, and the severity of disease. Treatment involves symptomatic measures, and in most children antibiotic therapy. This paper presents the clinical guidelines of the Croatian Society of Pediatric Pulmonology to standardize the procedures for the diagnosis and treatment of children with community-acquired pneumonia.

Izvanbolnička upala pluća (engl. *Community-Acquired Pneumonia*, CAP) u djece česta je bolest i cilj je ovog rada izrada vlastitih smjernica, temeljenih na iskustvu i osobitosti naše zemlje. Razuman razlog tomu jest raznolikost u valorizaciji dijagnostičkih postupaka

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ivan Pavić, dr. med.,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, e-pošta: ipavic01@gmail.com

Primljeno 17. ožujka 2021., prihvaćeno 8. lipnja 2021.

i procjeni težine bolesti, navike u svezi upotrebe antibiotika u akutnim infekcijama dišnog sustava te različite stope rezistencije uzročnika pneumonija na najčešće upotrebljavane antibiotike i duljinu liječenja u pojedinim sredinama. Problem etiološke dijagnoze i primjene terapije temeljene na neadekvatnim uzorcima (npr. obrisku nosa, obrisku ždrijela) česta su pojava u praksi. Kako Hrvatska nema vlastitih smjernica za liječenje pneumonija u djece, u cilju racionalizacije dijagnostike i liječenja pneumonija u djece odlučili smo pretražiti postojeću medicinsku literaturu, naše rezultate usporediti s poznatim smjernicama koje se koriste u Velikoj Britaniji i Americi^{1,2} te izraditi smjernice o dijagnostici i liječenju izvanbolničke upale pluća u djece od strane Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju Hrvatskoga liječničkog zbora.

Izrada ovih Preporuka nije financirana niti od jedne organizacije ili pojedinca.

Etiologija

Etiologija CAP-a u djece vrlo je šarolika, a spektar uzročnika, kako bakterijskih, tako i virusnih, koji se dokazuju u bolesnika s pneumonijom ovisi o brojnim čimbenicima, kao što su sezona, geografski položaj, dob bolesnika, težina bolesti. Na to koje ćemo sve uzročnike u bolesnika dječje dobi s CAP-om dokazati, utječe i subpopulacija bolesnika koja se analizira (mlađa vs starija djeca, hospitalizirani vs ambulantni; imunokompetentni vs imunodeficientni), broj i vrsta laboratorijskih testova koji se za dokaz etiologije bolesti koriste, kao i iskustvo i opremljenost laboratorija koji dijagnostiku provodi.^{3,4} Relativno mali broj alveolarnih pneumonija, za koje se pretpostavlja da su najčešće bakterijske etiologije, popraćen je bakterijemijom, koja se smatra nedvojbenim dokazom etiologije. Dokaz bakterijskoga patogena iz uzorka gornjega dišnog sustava (obrisak ili aspirat/ispisak nazofarinksa) ne mora nužno značiti da je detektirani patogen glavni ili jedini uzročnik upale pluća. Primjena suvremenijih laboratorijskih metoda, prvenstveno lančane reakcije polimeraze (engl. *Polymerase Chain Reaction*, PCR) povećava vjerojatnost dokaza uzročnika, osobito u bolesnika kod kojih je upala pluća izazvana virusima. Uhodani klinički mikrobiološki laboratoriji danas uvode molekularni sindromski pristup etiologiji pneumonije, metodom *multiplex* PCR-reakcije. Primjena PCR-a u rutinskome kliničkom radu značajno je doprinijela razumijevanju etiologije CAP-a u djece i ključno utjecala na promjenu paradigme kako je upala pluća u jednoga bolesnika uzrokovana jednim patogenom. Čini se da je oko trećine slučajeva CAP-a u djece nastalo kao posljedica infekcije većim brojem patogena – najčešće kombinacijom virusa i bakterija. I pored primjene brojnih dijagnostičkih metoda, određen broj CAP-a u djece i adolescenata ostaje etiološki nedefini-

ran – ipak, u posljednjim se desetljećima taj broj smanjio pa se ovisno o rezultatima pojedinih studija broj etiološki definiranih slučajeva kreće u rasponu od 65% do 86%.^{1,3,4}

Virusi

Virusi uzrokuju 30–60% svih upala pluća u djece, bilo kao jedini uzročnik bolesti, bilo u koinfekciji. Češći su uzročnik CAP-a u djece u prvoj godini života, nego u starijih.^{5,6} Od svih je virusa u djece najčešći uzročnik CAP-a respiratorni sincicijski virus (RSV) koji se može detektirati u 20% bolesnika, osobito onih mlađih od dvije godine.⁷ RSV je tipični sezonski virus, koji se u djece s CAP-om dijagnosticira tijekom hladnog dijela godine (studeni – ožujak), a u Hrvatskoj pokazuje tzv. bianualnu cikličnost, što znači da se velike epidemije, koje ranije počinju i dulje traju, pojavljuju svake druge godine.⁸ S gotovo jednakom učestalošću kao i RSV, u djece s CAP-om detektiraju se i virusi parainfluence (PIV) tipa 1, 2 i 3 te virusi influence (IV).¹ Uz spomenute viruse, kao dokazani virusni uzročnici u djece i adolescenata s CAP-om pojavljuju se i humani rinovirusi (HRV), bocavirusi (BoV), humani metapneumovirus (HMPV), adenovirusi (AdV) i koronavirusi (CoV).⁹ Pravi značaj HRV-a u etiologiji CAP-a u djece nije u potpunosti razjašnjen, jer se ovaj virus dokazuje i u respiratornim uzorcima do 15% asimptomatskih osoba dječje dobi.^{10,11} Humani BoV također se može detektirati i u asimptomatskih osoba, no na osnovi provedenih seroloških studija čini se da je njegova etiološka uloga u nastanku CAP-a u djece jasnije pozicionirana negoli ona HRV-a i da je BoV treći najčešći virusni uzročnik upale pluća u djece.^{10,11} AdV se relativno rijetko detektira u respiratornim uzorcima djece s CAP-om (2–12%), no može uzrokovati teški oblik nekrotizirajuće pneumonije, čak i sa smrtnim ishodom.¹⁰ Od svih serotipova AdV, upalu pluća najčešće uzrokuju serotipovi 3, 4, 7, 14, 21 i 55, a nekrotizirajuću pneumoniju serotipovi 3, 7 i 14.^{10,12,13} AdV pneumonija u čak 30% bolesnika ostavlja trajne respiratorne sekvele kao što su bronhiolitis obliterans, bronhiektazije i recidivna sipnja.¹³ HMPV i CoV uzrokuju 3–12% pneumonija u djece.¹⁰ Od ukupnog broja djece s dokazanom HMPV infekcijom, njih oko 10% imat će upalu pluća, a to su najčešće djeca mlađa od jedne godine.¹⁰ U nekim zemljama, pak, poput Hrvatske, upala pluća uzrokovana HMPV-om češće se viđa među djecom u dobnom rasponu od 2 do 5 godina.¹⁴ BoV, DNK virus iz obitelji parvovirusa, uveden je recentno u humanu patologiju (2005. godine) i podjednako uzrokuje infekciju gornjih i donjih dišnih puteva, poglavito u djece mlađe od tri godine.¹⁵ U nekih se bolesnika s CAP-om istovremeno iz uzoraka dobivenih iz donjih dišnih puteva mogu detektirati dva (15–22%) pa i tri virusna uzročnika (3–8%).⁹ U bolesnika s do-

kazanom virusnom koinfekcijom najčešće je zastupljena infekcija BoV-om. Najčešće se nalazi koinfekcija HRV-a i BoV-a, ali su opisane i druge kombinacije, kao BoV i IV, odnosno BoV i RSV.¹⁰ Klinički značaj ovakvih koinfekcija nije u potpunosti razjašnjen i utjecaj koinfekcije na težinu bolesti nije sa sigurnošću dokazan.¹⁰

Bakterije

Prije uvođenja suvremenih konjugiranih cjepiva u nacionalne imunizacijske programe (NIP), vodeći bakterijski uzročnici upale pluća u djece i adolescenata bile su bakterije *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok, Pnc) i *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), a u rijetkim slučajevima i bakterije poput *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* i *Klebsiella pneumoniae*.¹⁶ Uvođenjem univerzalnog cijepljenja protiv Hib-a ovaj je uzročnik gotovo potpuno eliminiran iz populacije, čime je prestao biti i značajan uzročnik upale pluća u djece, a uvođenje cjepiva protiv Pnc-a značajno je smanjilo pobol od pneumokokne upale pluća, prvenstveno na račun praktički potpune eliminacije bolesti uzrokovane vakcinalnim sojevima.^{16,17} Ipak, bez obzira na to što je univerzalno cijepljenje protiv pneumokoka značajno utjecalo na pobol od upale pluća u djece i u svim zemljama u kojima je uvedeno dovelo do značajnog pada broja hospitalizacija uzrokovanih upalom pluća (u rasponu od 13% do 65%), pneumokok je, prvenstveno zbog velikog broja serotipova od kojih je samo ograničeni broj uključen u cjepiva, ostao vodećim bakterijskim uzročnikom upale pluća i u tzv. „postvakcinalnom razdoblju“.¹⁶ Pneumokok uzrokuje upalu pluća u svim dobnim skupinama, no najčešći je u djece u dobnom rasponu od 6 mjeseci života do navršene pete godine, a kao i nebakterijski patogeni, češći je u hladnijem razdoblju godine.^{16–18} Patogenetski obrazac pneumokokne upale pluća, koja je najčešće po radiološkim karakteristikama alveolarna pneumonija (segmentalna ili lobarna), započinje kolonizacijom nazofaringealne sluznice.^{17,18} Obično nakon prethodne virusne upale dišnog sustava dolazi do širenja pneumokokne infekcije na donji dio dišnog sustava i razvoja upale pluća. Nemaju svi serotipovi pneumokoka identičan intrinzički potencijal za izazivanje bolesti – neki, poput serotipova 1, 5, 7F, 9V, 14, 19A, 22F, često su povezani s nastankom CAP-a, dok drugi serotipovi, poput 6A, 6B, 23A i 35B, upalu pluća uzrokuju rijetko.¹⁸ Detekcija određenog serotipa Pnc-a u obrisku ili aspiratu nazofarinksa u djeteta s bakterijskom upalom pluća ne mora nužno značiti i nedvojbeni dokaz etiologije.

Nedvojbenim se dokazom smatra izolacija bakterije iz hemokulture (bakterijemična CAP). Bakterijemična CAP, međutim, ne čini više od 15% svih pneumokoknih pneumonija.¹⁹ Kao i kod nebakterijemičnih

pneumonija, najčešće dokazani serotipovi u prevakcinalnom razdoblju bili su 14, 19A, 3, 4, 19F, 7F.¹⁹ Univerzalno cijepljenje protiv pneumokoka utjecalo je ne samo na pobol od upale pluća, već i na učestalost komplikacija i distribuciju serotipova koji danas najčešće uzrokuju bolest u djece.^{20,21} Najčešća komplikacija pneumokokne upale pluća – empijem pleure – u prevakcinalnom i ranom vakcinalnom razdoblju (razdoblje korištenja 7-valentnoga pneumokoknog konjugiranog cjepiva) najčešće je bio uzrokovan serotipovima 1, 3, 7F i 19A.²⁰ Osobit problem, s obzirom na značajan udio izolata rezistentnih na penicilin i eritromicin, predstavljao je upravo serotip 19A.²⁰ Zamjena 7-valentnog cjepiva 13-valentnim konjugatom dovela je do potpune eliminacije nekih serotipova (7F, 19A), značajnog smanjenja broja slučajeva uzrokovanih serotipom 1 i uglavnom ne tako dobrim učinkom na serotip 3.^{20,21} Ipak, značajan je učinak cjepiva na redukciju ukupnog pobola od kompliciranih upala pluća koji se kreće oko 40–50%.²⁰ Ovaj podatak dodatno ističe značaj pneumokoka u ukupnom pobolu od upale pluća u djece, kao i njegov značaj kao etiološkog uzročnika kompliciranih upala pluća i pleuralnog empijema.²⁰

Promjene u etiologiji bakterijske upale pluća koje se događaju posljednjih godina obuhvaćaju i porast broja slučajeva pneumonije uzrokovane bakterijom *Staphylococcus aureus* (SA).²² Razvoju SA pneumonije tipično prethodi virusna infekcija dišnog sustava, najčešće gripa.²² Upala pluća uzrokovana SA često je teškoga kliničkog tijeka, a u četvrtine se bolesnika razvija pleuralni izljev, odnosno empijem pleure.²² Porast incidencije SA pneumonije izraženiji je u SAD-u nego u europskim zemljama, a među američkim izolatima sve su učestaliji sojevi rezistentni na meticilin (engl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), ali, u pravilu, dobro osjetljivi na klindamicin.²²

Streptococcus pyogenes (betahemolitički streptokok serološke grupe A – BHS-A) mogući je uzročnik CAP-a u djece.^{23,24} Ovaj uzročnik relativno rijetko uzrokuje upalu pluća u djece i na njega otpada tek nešto više od 1% svih pneumonija.²⁴ CAP uzrokovana s BHS-A u pravilu je bakterijemična (invazivna) bolest, a od svih slučajeva invazivne bakterijske bolesti uzrokovane piogenim streptokokom oko 10% bolesnika ima upalu pluća.²³

Brzi razvoj pleuralnog izljeva/empijema, razvoj nekrotizirajuće upale plućnog parenhima i znaci septičkog šoka te potreba za liječenjem u jedinici intenzivne medicine neke su od osobitosti upale pluća uzrokovane s BHS-A.^{23,24} Iako je upala pluća uzrokovana s BHS-A teška bolest, smrtnost je mala i iznosi manje od 10%.²³

Kao što je uvodno istaknuto, sustavno cijepljenje protiv Hib-a eliminiralo je ovog uzročnika upale pluća.

Upraznjeno mjesto u „biološkoj niši“ (sluznici nazofarinksa) zauzeli su drugi, uglavnom neinkapsulirani (engl. *non-typable Haemophilus influenzae*, NTHi) sojevi hemofilusa.^{16,25} Iako i drugi inkapsulirani tipovi hemofilusa (non-b) mogu uzrokovati CAP i u djece i u odraslih, ipak značajno češće upalu pluća uzrokuje NTHi.²⁵ Nazofaringealno kliconoštvo koje je preduvjet za razvoj bolesti počinje se javljati već u prvoj godini života, a osobito je učestalo u djece predškolske dobi. U dojenčadi NTHi se može naći na sluznici nazofarinksa u 20% djece, dok u petogodišnjaka prevalencija kliconoštva iznosi oko 50%.²⁵ Upravo zbog česte kolonizacije nazofaringealne sluznice teško je procijeniti u kojeg je broja djece hemofilus doista uzročnik upale pluća. Prema rezultatima studija koje su dokaz etiologije temeljile na izolaciji bakterije iz aspiracijskog bioptata pluća, NTHi uzrokuje upalu pluća u 14% bolesnika s dokazanim plućnim infiltratom.²⁵ Nešto starija studija, ali provedena na znatno većem broju bolesnika, kod koje se dokaz etiologije temeljio na izolaciji patogena iz iskašljaja, pokazala je da NTHi izaziva 8,7% svih upala donjih dišnih puteva u hospitalizirane djece.²⁶

Iako se *Moraxella catarrhalis* često nalazi na sluznici gornjeg dijela dišnog sustava u djece – prema rezultatima nekih studija i u više od 50% djece, moraxela je rijedak uzročnik upale pluća u prethodno zdrave djece, uglavnom u onih mlađih od 7 godina.^{27,28}

Među bakterijske upale pluća u djece i adolescenata spadaju i one uzrokovane tzv. „atipičnim bakterijama“. Među atipične uzročnike upale pluća u djece i adolescenata ubrajaju se *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis* i *Chlamydia trachomatis*. Vrlo rijetko atipičnu upalu pluća u djece uzrokuje i rikecija *Coxiella burnetti*.^{29–31} Među svim atipičnim uzročnicima upale pluća u djece, mikoplazma je u djece i adolescenata najčešća i uzrokuje do 40% svih CAP-a.³² Često je uz mikoplazmu (oko 25% slučajeva) prisutna i koinfekcija nekim virusnim uzročnikom.³²

Infekcija mikoplazmom javlja se u epidemijama, tipično svakih 3 do 7 godina, a najveći se broj bolesnika bilježi u hladnijem razdoblju godine.^{31,32} Iako se mikoplazma najčešće povezuje s upalom pluća, od ukupnog broja inficiranih ne više od 13% razvit će infiltrat na plućima koji je u djece češće alveolarni, ponekad praćen manjim pleuralnim izljevom.^{31,32} Infiltrat na plućima češći je u djece starije od dvije godine te među adolescentima, dok se u mlađih od dvije godine najčešće nalazi samo hilarna adenopatija.³² Zaraznost uzročnika je visoka i unutar obitelji, odnosno unutar zatvorenih kolektiva, iznosi i do 70%.³¹

Chlamydia pneumoniae čest je respiratorni patogen u ljudi svih dobnih skupina, no u razvijenim zemljama rijetko se nalazi u osoba mlađih od 5 godi-

na.³³ Nazofaringealno kliconoštvo koje je vjerojatno preduvjet za rasap infekcije nalazi se u oko 2–5% djece.³³ Ipak, sudeći prema rezultatima seroloških studija, čini se da je infekcija ovom klamidofilom u djece i adolescenata najčešće asimptomatska. Infekcija klamidofilom vrlo je često istovremena s infekcijom drugim respiratornim patogenima, poput mikoplazme, pneumokoka ili adenovirusa.³³ Ukoliko klamidija izazove upalu pluća, tada je ona po svojim kliničkim i radiološkim karakteristikama najsličnija onoj uzrokovanoj mikoplazmom. U bolesnika s kroničnim komorbiditetima CAP uzrokovana klamidofilom može biti teška pa i smrtonosna bolest.³³ *Chlamydia psittaci* uzročnik je psitakoze, a na čovjeka se prenosi s asimptomatskih ili simptomatskih ptica. Interhumani je prijenos iznimno rijedak, ali moguć.³¹ Bolest se može prezentirati kao nejasno febrilno stanje ili kao upala pluća. U djece je vrlo rijetka, a najčešće se klinički prezentira kao CAP, čije su karakteristike slične onima u pneumonija uzrokovanih mikoplazmom ili klamidofilom pneumonije.³¹

Za razliku od klamidofila koje upalu pluća češće uzrokuju u starije djece i adolescenata, *Chlamydia trachomatis* je tipični uzročnik upale pluća u male dojenčadi.³¹ Novorođenče se inficira prolaskom kroz kolonizirani porođni kanal, a upala pluća se razvije u manjeg broja inficiranih, najčešće do kraja osmog tjedna života.^{29,34} Vjerojatnost vertikalne transmisije je mala i ne prelazi 2%.²⁹ Razvoju upale pluća najčešće prethodi konjunktivitis.³⁴ Dojenčad s upalom pluća uzrokovanom klamidijom trachomatis su afebrilna, a kašlju karakterističnim *staccato* kašljem.³⁴

Iako postoji 20 vrsta legionela koje inficiraju čovjeka, *Legionella pneumophila* odgovorna je za 50–90% svih infekcija.³¹ Infekcija nastaje inhalacijom aerosola ili mikroaspiracijom kontaminirane vode.³¹ U odraslih osoba uzrokuje tešku upalu pluća („legionarska bolest“), dok je u djece vrlo rijedak uzročnik CAP-a.³¹ Upala pluća uzrokovana legionelom rijetko se javlja u prethodno zdrave djece – većina slučajeva javlja se u novorođenčadi te u imunokompromitirane djece (onkološki bolesnici, bolesnici na imunosupresivnoj terapiji, bolesnici s prirođenim imunodeficijencijama).³¹

Bordetella pertussis i u manjoj mjeri *Bordetella parapertussis* uzrokuju infekciju donjega dijela dišnog sustava koja se prezentira sindromom hripavca, karakteriziranog osebnim (magarećim) kašljem.³¹ Oko 15% bolesnika s hripavcem ima i radiološki vidljivu upalu pluća, a među bolesnicima s pneumonijom najzastupljenija su necijepljena dojenčad.³¹

Klinička slika

Postavljanje dijagnoze izvanbolničke upale pluća u djece često nije jednostavno i lako. Sumnja na upalu pluća postavlja se temeljem kliničke slike, odnosno na

TABLICA 1. KRITERIJI ZA PROCJENU TEŽINE IZVANBOLNIČKE UPALE PLUĆA U DJECE PREMA SMJERNICAMA BRITANSKOGA TORAKALNOG DRUŠTVA¹TABLE 1. CRITERIA FOR ASSESSING THE SEVERITY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN ACCORDING TO BRITISH THORACIC SOCIETY GUIDELINES¹

	Blaga do umjereno teška / Mild to moderate	Teška / Severe
Dojenče / Infant	Temperatura / Temperature < 38,5°C Frekvencija disanja / Respiratory rate < 50/min Blage retrakcije / Mild recession Uzimanje punih obroka / Taking full feeds	Temperatura / Temperature > 38,5°C Frekvencija disanja / Respiratory rate > 70/min Umjereno jake do jake retrakcije / Moderate to severe recession Širenje nosnih krila / Nasal flaring Cijanoza / Cyanosis Intermitentne apneje / Intermittent apnoea Stenjanje kod disanja / Grunting respiration Odbijanje obroka / Not feeding Tahikardija / Tachycardia Vrijeme rekapilarizacije ≥ 2 sekunde / Capillary refill time ≥ 2 s
Starije djetete / Older child	Temperatura / Temperature < 38,5°C Frekvencija disanja / Respiratory rate < 50/min Blaga dispneja / Mild breathlessness Bez povraćanja / No vomiting	Temperatura / Temperature > 38,5°C Frekvencija disanja / Respiratory rate > 50/min Teška dispneja / Severe difficulty in breathing Širenje nosnih krila / Nasal flaring Cijanoza / Cyanosis Stenjanje kod disanja / Grunting dehydration respiration Znakovi dehidracije / Signs of dehydration Tahikardija / Tachycardia Vrijeme rekapilarizacije ≥ 2 sekunde / Capillary refill time ≥ 2 s

osnovi prisutne kombinacije simptoma i znakova bolesti. Posebnu pozornost treba usmjeriti prema anamnestičkim i epidemiološkim podacima. Da bi se moglo raditi o pneumoniji sumnju pobuđuje obično prisutnost vrućice praćene tahipnejom, nedostatak zraka ili otežano disanje, kašalj, sipnja, glavobolja, bolovi u prsištu i abdomenu.³⁵ Međutim, treba naglasiti kako niti jedan znak i simptom, sam po sebi, nije patognomoničan za pneumoniju.³⁶ Korisna je prosudba težine pojedinih simptoma i znakova bolesti jer služi u procjeni težine pneumonije, potrebe za antibiotskom terapijom, o mogućem mjestu i načinu liječenja te praćenja odgovora na terapiju.¹ Kriteriji za procjenu težine izvanbolničke upale pluća u djece prema smjernicama Britanskoga torakalnog društva navedeni su u tablici 1.¹

Znakovi i simptomi pneumonije mogu jako varirati ovisno o utjecaju više čimbenika. Među njima je sâm uzročnik bolesti, dob djeteta kao i njegovo opće zdravstveno stanje. Dob ima značajan utjecaj na kliničku prezentaciju bolesti.³⁷ Tako u dojenčadi i male djece simptomi mogu biti diskretni, popraćeni tek poteškoćama u hranjenju, klonulošću ili razdražljivošću te povraćanjem.³⁸ Ipak, u većine djece te dobi kašalj je najčešći simptom koji je popraćen tahidispnejom i hipoksemijom.³⁹ Kašalj u početku bolesti može biti odsutan ili oskudan, a postaje izraženiji tek tijekom razvoja bolesti i širenja upalnog podražaja na receptore koji se nalaze unutar dišnih puteva.³⁷ Od pridruženih simptoma česta je temperatura, kongestija dišnog puta, razdražljivost i gubitak apetita.³⁸ Poteškoće te životne dobi u praksi često proizlaze zbog toga što se

simptomi infekcije donjih dišnih puteva često preklapaju sa simptomima pneumonije. U adolescentnoj dobi simptomi mogu biti slični onima u male djece, ali često uz glavobolje te bolnosti prsišta i abdomena.² Povraćanje, proljev, grlobolja, bolnost ili upala uha također nisu neobična pojava u toj dobnoj skupini.² Samo temeljem kliničke slike ne može se pouzdano zaključivati o etiološkom uzroku pneumonije.⁴⁰ Ipak, na bakterijsku upalu pluća treba misliti u djece koja imaju perzistentnu ili ponavljajuću vrućicu > 38,5°C uz retrakcije grudnog koša i porast frekvencije disanja.¹

Pneumokokna upala pluća obično počinje naglo s vrućicom i tahipnejom uz simptome kao što su osjećaj nedostatka zraka, tahipneja, loše opće stanje, odnosno „toksičan“ izgled bolesnika, dok se kašalj javlja obično u kasnijem tijeku bolesti zbog manjka receptora u alveolarnom prostoru.⁴¹

Upala pluća uzrokovana *Mycoplasma pneumoniae* može se prezentirati kašljem, bolovima u prsištu, bolovima u zglobovima, glavoboljom, sipnjom, a simptomi su obično teži nego što to pokazuju klinički znakovi.³⁵ Stafilokoknu upalu pluća u početku bolesti je teško razlikovati od pneumokokne, no na ovog uzročnika treba pomišljati kada se upala pluća javi kao komplikacija influence u dojenčadi i starije djece.³⁸

Dijagnostika

Dijagnostika izvanbolničkih upala pluća u djece temelji se na anamnestičkim podacima i kliničkim simptomima i znacima, potpomognuto dodatnim dijagnostičkim pretragama: laboratorijskim, slikovnim i mikrobiološkim.

Laboratorijska dijagnostika

Od laboratorijskih pretraga u dijagnostici izvanbolničke upale pluća najčešće se rabe kompletna krvna slika (KKS), diferencijalna krvna slika (DKS) i mjerenje reaktanata akutne faze upale u nadi da će pomoći u razlučivanju virusne od bakterijske infekcije, no čini se da nisu uvijek od kliničke koristi.^{2,42,43}

Djeca koja su hospitalizirana zbog izvanbolničke upale pluća trebaju imati učinjenu KKS i DKS, što nije nužno kod ambulantnog liječenja.^{2,44}

Reaktante akutne faze upale kao što su brzina sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP) i serumski prokalcitonin (PCT) ne treba rutinski mjeriti u djece koja će se liječiti ambulantno, za razliku od hospitalizirane djece gdje pomažu u praćenju dinamike upale, tj. učinka liječenja i odluci o izboru terapije.^{2,44–49}

Radiološka dijagnostika

Radiogram pluća osnovna je slikovna pretraga i potpora kliničkoj dijagnostici.^{1,44,50} Radiogram prsišta nije potreban u ambulantno liječene djece s kliničkim simptomima pneumonije. Preporučuje se kod teže kliničke slike i sumnje na komplikacije, osobito kod hospitalizirane djece.^{1,2,44}

Radiogram prsišta je vrlo neosjetljiv za utvrđivanje etiologije pneumonije. Postranični radiogram prsišta ne radi se rutinski. Kontrolna snimka pluća nije potrebna u prethodno zdravog djeteta i dobrog oporavka, dok se može razmotriti u onih s okruglom pneumonijom, kolapsom ili perzistirajućim simptomima.^{1,50,51}

Kompjuterizirana tomografija (CT) i CT visoke rezolucije (HRCT), manje magnetska rezonancija (MRI) s kontrastom ili bez kontrasta primjenjuju se u bolesnika sa sumnjom na razvoj komplikacija ili za pojašnjenje radioloških nalaza pri sumnji da se ne radi o pneumoniji.⁵¹

Ultrazvuk (UZV) pluća godinama je bio ograničen za dijagnozu pleuralnog izljeva, da bi se zadnjih godina pokazao vrlo dobrim u dijagnostici pneumonija i praćenju dinamike upale.^{52–54} Stoga se u cilju izbjegavanja neželjenih učinaka ionizirajućeg zračenja svakako potiče primjena UZV-a pluća u djece.

Mikrobiološka dijagnostika

Etiološka tj. mikrobiološka dijagnostika usmjerena je ka traženju uzročnika radi ciljanog liječenja i radi se u hospitaliziranih, dok u ambulantnih bolesnika nije potrebna.^{1,2} Sve uzorke za mikrobiološku dijagnostiku neophodno je adekvatno prikupiti, transportirati, pohraniti i laboratorijski obraditi prema smjernicama za mikrobiološku dijagnostiku Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju.⁵⁵

Hemokultura se preporučuje u svih teško bolesnih sa suspektom bakterijskom pneumonijom unatoč

veoma čestim negativnim rezultatima. Primjenom novih molekularnih tehnika, PCR-om ili *multiplex* PCR-om u prethodno negativnim kulturama može se dobiti veći broj pozitivnih nalaza.

Obrisak nosa, nazofarinksa i ždrijela nije od značaja i nepotrebno je uzimati bakteriološke kulture, jer izolati iz ovih materijala često nisu uzročno povezani s upalom pluća.^{1,2}

Molekularne metode, kao što su PCR i imunofluorescencija (IF) vrlo su korisne u dokazivanju virusa iz nazofaringealnog sekreta ili brisa nosa. Dokazom virusnih patogena ne može se isključiti bakterijska etiologija s obzirom na mogućnost istodobne bakterijske i virusne infekcije.⁵⁶ Uzorkovanje sputuma za mikrobiološku analizu i kultivaciju uzorka može se učiniti djeci koja su hospitalizirana zbog izvanbolničke upale pluća, a koja znaju iskašljati.² Kvalitetniji uzorak sputuma može se dobiti nakon inhalacije hipertonične otopine natrijeva klorida, kada se dobije tzv. inducirani sputum.⁵⁶ U slučaju pojave pleuralnog izljeva potrebno je uzorak mikroskopski pregledati, kultivirati na očekivane patogene te napraviti PCR na pneumokokni antigen.

Testovi utvrđivanja imunološkog odgovora kao serologija na mikoplazmu, AST, ASTA ili virusni titar nisu od velike koristi zbog vremenske odloženosti interpretacije rezultata s obzirom na nužnost parnih serumu. U serološkoj dijagnostici prednost imaju ELISA testovi gdje je u jednom uzorku seruma moguće otkriti specifična protutijela (IgM klase) koja potvrđuju akutnu infekciju, najčešće mikoplazmom ili klamidijom. Budući da u serološkoj dijagnostici određujemo specifična protutijela koja nisu prisutna odmah na početku bolesti, serologijom možemo dokazati uzročnika 7–10 dana nakon pojave simptoma bolesti. Stoga se ne preporučuje rutinsko serološko testiranje za dokazivanje specifičnih patogena, jer u konačnici rezultati obično ne utječu na izbor terapije i liječenje.⁴⁴

Ostali testovi koji bi mogli pomoći u utvrđivanju rjeđih uzročnika izvanbolničke upale pluća jesu: 1. tuberkulinski test i test otpuštanja interferona gama kod sumnje na plućnu tuberkulozu; 2. ispitivanje antigena legionele serogrupe 1 u urinu kod sumnje na legionelozu; 3. ispitivanje serumskih i urinskih antigena za histoplazmozom (u određenim područjima).^{2,44}

Dokazivanje antigena za *S. pneumoniae* u urinu ne preporučuje se zbog lažno pozitivnih reakcija, od kojih neki mogu samo ukazivati na kolonizaciju sa *S. pneumoniae*.^{1,2}

Invazivna etiološka dijagnostika izvanbolničke upale pluća u djece

Bronhoskopija s uzimanjem uzorka četkicom ili bronhoalveolarnog lavata (BAL-a) rijetko je potrebna, osim u djece kod koje je etiološka dijagnoza neophod-

TABLICA 2. EMPIRIJSKO PERORALNO ANTIMIKROBNO LIJEČENJE IZVANBOLNIČKE UPALE PLUĆA U DJECE

TABLE 2. EMPIRICAL ORAL ANTIMICROBIAL TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

Etiologija / Etiology	Preporučena terapija / Recommended therapy
Bakterijska / bacterial	Amoksisicilin 90 mg/kg/dan u 2 doze (do 4 g/dan) / Amoxicillin 90 mg/kg/day in 2 doses (up to 4 g/day) Alternativa / alternatively: ko-amoksiklav 90 mg/kg/dan amoksisicilina u 2 doze / co-amoxiclav 90 mg/kg/day of amoxicillin in 2 doses Preosjetljivost na penicilin / hypersensitivity to penicillin: cefpodoksim 8 mg/kg/dan u 2 doze (do 400 mg/dan) / cefpodoxime 8 mg/kg/day in 2 doses (up to 400 mg/day) Anafilaksija na penicilin / penicillin anaphylaxis: doksiciklin ¹ 4 mg/kg/dan u 2 doze (do 200 mg/dan) / doxycycline 4 mg/kg/day in 2 doses (up to 200 mg/day) levofloksacin 16–20 mg/kg/dan u 2 doze (6 mj.–5 g.) (do 750 mg/dan) / levofloxacin 16–20 mg/kg/day in 2 doses (6 mo.–5 y.) (up to 750 mg/day) levofloksacin 8–10 mg/kg jednom dnevno (stariji od 5 g.) (do 750 mg) / levofloxacin 8–10 mg/kg once daily (older than 5 y.) (up to 750 mg)
Atipična / atypical	azitromicin 10 mg/kg jednom dnevno (do 500 mg) / azithromycin 10 mg/kg once daily (up to 500 mg) klaritromicin 15 mg/kg/dan u 2 doze (do 1 g/dan) / clarithromycin 15 mg/kg/day in 2 doses (up to 1 g/day) doksiciklin ¹ 4 mg/kg/dan u 2 doze (do 200 mg/dan) / doxycycline 4 mg/kg/day in 2 doses (up to 200 mg/day)
Aspiracijska / aspiration	ko-amoksiklav 90 mg/kg/dan amoksisicilina u 2 doze / co-amoxiclav 90 mg/kg/day of amoxicillin in 2 doses

¹ za starije od 8 godina / for older than 8 years

na, a nije moguća drugim metodama, kao što su teške upale pluća koje se pogoršavaju unatoč empirijskoj terapiji ili u djece s pridruženim komorbiditetima ili u imunokompromitirane djece.^{2,57–61}

Transtorakalna iglena aspiracija i biopsija pluća invazivne su dijagnostičke pretrage koje se koriste iznimno.^{62,63}

Liječenje

Liječenje djeteta s izvanbolničkom upalom pluća uključuje primjenu simptomatskih mjera i u većine bolesnika antimikrobnu terapiju.

Značajan udio djece može se liječiti ambulantno. Indikacije za hospitalizaciju jesu teža bolest (tahi/dispneja, cijanoza/hipoksija, apneja, značajno poremećeno opće stanje), dehidracija, neadekvatni peroralni unos u dojenčeta, vjerojatna bakterijska upala pluća u dojenčeta mlađeg od 6 mjeseci, predisponirajuća stanja za težu bolest (kronične bolesti srca i pluća, neuromuskularne bolesti, bolesti metabolizma, imunokompromitiranost), komplikacije (pleuralni izljev, empijem pleure, apsces pluća, nekrotizirajuća pneumonija), neuspjeh ambulantne terapije i nemogućnost adekvatnoga zbrinjavanja kod kuće.^{1,2} U jedinici intenzivnoga liječenja treba liječiti djecu s prijetećom respiratornom insuficijencijom, potrebom za respiratornom potporom nedostupnom u sklopu odjela (mehanička ventilacija), ponavljajućim apnejama ili bradipnejom te znacima kardiovaskularne nestabilnosti (tahikardija, hipotenzija).^{1,2}

Simptomatsko liječenje sastoji se od adekvatne hidracije, primjene antipiretika/analgetika i aspiracije gornjih dišnih puteva u manje djece. Nema dokaza da su lijekovi za ublažavanje ili pospješivanje kašlja učinkoviti u djece, a mogu imati ozbiljne nuspojave pa ih

stoga ne preporučujemo.⁶⁴ Respiratorna potpora uključuje suplementaciju kisika (ukoliko je saturacija periferne krvi kisikom manja od 92%), neinvazivnu i invazivnu mehaničku ventilaciju i u rijetkim slučajevima izvantjelesnu membransku oksigenaciju.²

S obzirom na to da etiologiju upale pluća rijetko dokazemo, terapija je pretežno empirijska i navedena je u tablici 2.

Ukoliko smatramo da se radi o virusnoj upali pluća antimikrobno liječenje nije indicirano, osim ako je pretpostavljeni ili dokazani uzročnik virus influence, kada se primjenjuje oseltamivir.

Kada kliničko promišljanje govori u prilog bakterijske etiologije upale pluća potrebno je odmah započeti antimikrobno liječenje, uglavnom beta-laktamskim antibiotikom. Oralna primjena antibiotika učinkovita je u većine djece s bakterijskom upalom pluća.^{1,65} Amoksisicilin u dozi od 90 mg/kg/dan podijeljeno u dvije ili tri doze preporučuje se kao antibiotik prvog izbora.^{1,2,65} Na raspolaganju su nam i oralni pripravci ko-amoksiklava te cefpodoksim. Oralne pripravke ko-amoksiklava djeca često znaju slabije podnositi i povraćati. Cefalosporini su prvi izbor u slučaju preosjetljivosti na penicilin, osim ukoliko se radilo o anafilaktičkoj reakciji, kada u obzir dolaze doksiciklin i levofloksacin. Makrolidne antibiotike ne preporučujemo za empirijsko liječenje izvanbolničke upale pluća zbog visoke rezistencije pneumokoka u Republici Hrvatskoj.⁶⁶ Ipak, možemo ih koristiti kada klinička slika jasno upućuje na atipične respiratorne patogene kao uzročnike upale pluća, pogotovo u djece starije od 5 godina, u kojih je mikoplazma vodeći uzročnik te ukoliko nije bilo zadovoljavajućeg učinka liječenja beta-laktamskim antibiotikom.⁶⁷ U tim slučajevima djecu stariju od 8 godina možemo liječiti i doksiciklinom.

TABLICA 3. EMPIRIJSKO PARENTERALNO ANTIMIKROBNO LIJEČENJE IZVANBOLNIČKE UPALE PLUĆA U DJECE

TABLE 3. EMPIRICAL PARENTERAL ANTIMICROBIAL TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

Entitet / Entity	Preporučena terapija / Recommended therapy
Nekomplicirana bakterijska / uncomplicated bacterial	ampicilin 150–200 mg/kg/dan u 4 doze (do 12 g/dan) ili penicilin G 200.000–250.000 ij/kg/dan u 4–6 doza (do 24 mil ij/dan) ili / ceftriakson 50–100 mg/kg/dan u 1–2 doze (do 4 g/dan) ili cefotaksim 150 mg/kg/dan u 3 doze (do 8 g/dan) / ampicillin 150–200 mg/kg/day in 4 doses (up to 12 g/day) or penicillin G 200.000–250.000 IU/kg/day in 4–6 doses (up to 24 mil IU/day) or / ceftriaxone 50–100 mg/kg/day in 1–2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day)
Atipična / atypical	azitromicin 10 mg/kg jednom dnevno (do 500 mg) ili levofloksacin 16–20 mg/kg/dan u 2 doze (6 mj.–5 g.) (do 750 mg/dan) levofloksacin 8–10 mg/kg jednom dnevno (stariji od 5 g.) (do 750 mg) / azithromycin 10 mg/kg once daily (up to 500 mg) or levofloxacin 16–20 mg/kg/day in 2 doses (6 months–5 years) (up to 750 mg/day) levofloxacin 8–10 mg/kg once daily (older than 5 years) (up to 750 mg)
Teška / severe	ceftriakson 50–100 mg/kg/dan u 1–2 doze (do 4 g/dan) ili cefotaksim 150 mg/kg/dan u 3 doze (do 8 g/dan) / ceftriaxone 50–100 mg/kg/day in 1–2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day) Mogući atipični uzročnici: / Possible atypical pathogens: azitromicin 10 mg/kg jednom dnevno (do 500 mg) ili doksiciklin ¹ 4 mg/kg/dan u 2 doze (do 200 mg/dan) / azithromycin 10 mg/kg once daily (up to 500 mg) or doxycycline ¹ 4 mg/kg/day in 2 doses (up to 200 mg/day) Moguća stafilokokna etiologija: / Possible staphylococcal etiology: kloksacilin 150–200 mg/kg u 4–6 doza (do 12 g/dan) ili klindamicin 30–40 mg/kg/dan u 3 doze (2,7 g/dan) / cloxacillin 150–200 mg/kg in 4–6 doses (up to 12 g/day) or clindamycin 30–40 mg/kg/day in 3 doses (2.7 g/day)
Komplicirana / complicated	ceftriakson 50–100 mg/kg/dan u 1–2 doze (do 4 g/dan) ili cefotaksim 150 mg/kg/dan u 3 doze (do 8 g/dan) / ceftriaxone 50–100 mg/kg/day in 1–2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day) i (apsces, empijem) / and (abscessus, empyema) klindamicin 30–40 mg/kg/dan u 3 doze (do 2,7 g/dan) / clindamycin 30–40 mg/kg/day in 3 doses (2.7 g/day) ili (mogući uzročnik MRSA)/ or (possible MRSA pathogen) vankomicin 40–60 mg/kg/dan u 4 doze (do 4 g/dan) / vancomycin 40–60 mg/kg/day in 4 doses (up to 4 g/day)
Aspiracijska / aspiration	ampicilin-sulbaktam 150–200 mg/kg/dan u 4 doze (do 8 g/dan ampicilina) / ampicillin-sulbactam 150–200 mg/kg/day in 4 doses (up to 8 g/day of ampicillin)

¹ Za starije od 8 godina, u RH nije dostupan za parenteralnu primjenu / For older than 8 years, not available for parenteral administration in the Republic of Croatia

Njegova prednost je manji udio rezistencije pneumokoka – oko 20%.⁶⁶

Ako na temelju dostupnih podataka ne možemo odrediti vjerojatnu etiologiju upale pluća (virusna, bakterijska, atipična), antimikrobno liječenje treba započeti kao da se radi o bakterijskoj pneumoniji pa nakon 2–3 dana bolesnika reevaluirati i odlučiti o daljnjim postupcima.

Intravenska primjena antibiotika indicirana je u djece s težom kliničkom slikom bolesti ili u bolesnika koji ne podnose oralno uzimanje lijeka. Liječenje se i u tim situacijama može dovršiti peroralno, čak i ako se radi o kompliciranoj pneumoniji.⁶⁸ Preduvjeti su kliničko poboljšanje (24 do 48 sati bez febriliteta) i podnošenje oralne terapije.⁶⁹

Ampicilin i penicilin za intravensku upotrebu racionalan su prvi izbor za liječenje bakterijske upale pluća (tablica 3). Međutim, u djece mlađe od godinu dana i neprocijepljene djece, u područjima s nepovoljnim seroepidemiološkim pokazateljima invazivne pneumonije i sa značajnom rezistencijom pneumokoka na penicilin, kao i u sve djece s teškim i kompliciranim oblicima bolesti za početnu empirijsku terapiju prepo-

ručuju se ceftriakson ili cefotaksim.² Za liječenje u dnevnoj bolnici (parenteralno ambulantno liječenje) prednost ima ceftriakson, s obzirom na jednokratno dnevno doziranje.

Iako neke smjernice za liječenje teške upale pluća preporučuju uz cefalosporin dodati i makrolid, veliko istraživanje djece bolnički liječene zbog upale pluća iz opće populacije nije dokazalo da to utječe na ishod liječenja.⁷⁰ Stoga smatramo racionalnim pristupom makrolid primijeniti ukoliko postoji temeljita sumnja da se radi o atipičnoj pneumoniji.

Ako sumnjamo da je uzročnik upale pluća stafilokok, tada je indicirano dijete liječiti u bolnici i u terapiju pridodati flukloksacilin ili klindamicin. Udio MRSA-e kod nas je još uvijek nizak, pa vankomicin primjenjujemo samo ukoliko postoji velika vjerojatnost da je uzročnik MRSA.⁶⁶

Dijete u kojega sumnjamo na atipičnu upalu pluća rijetko trebamo hospitalizirati zbog težine bolesti ili nepodnošenja peroralne terapije. Od makrolida nam je dostupan samo parenteralni pripravak azitromicina, a u slučaju preosjetljivosti na makrolide ili sumnje na rezistenciju možemo koristiti respiratorne kinolone

(levofloksacin za starije od 6 mjeseci i moksifloksacin za spolno zrele adolescente). Ipak, preporučuje se izbjegavati primjenu kinolona u djece iako rijetko uzrokuju ozbiljne nuspojave.⁷¹ Dijete s kompliciranom upalom pluća potrebno je liječiti u bolnici. Iznimno, ambulantno liječenje pleuropneumonije dolazi u obzir ako je izljev manji (do 1 cm) i bez kliničkoga značaja ili je pretpostavljeni uzročnik mikoplazma. Za bakterijske pneumonije preporučujemo parenteralnu terapiju cefalosporinima do kliničkog poboljšanja. Djecu s većim izljevom, empijom pleure, apscedirajućom i nekrotizirajućom pneumonijom treba liječiti u bolnici. Lijek izbora je cefalosporin treće generacije, uglavnom uz dodatak klindamicina.⁷²

Izljeve manje od 1 cm može se pokušati liječiti konzervativno; ukoliko je izljev veći ili respiratorno ugrožava dijete treba učiniti pleuralnu punkciju ili odmah postaviti torakalni dren.² Empijem pleure potrebno je drenirati, uglavnom postavljanjem torakalnoga drene uz primjenu fibrinolitika intrapleuralno.^{2,73}

Ukoliko smatramo da se radi o aspiracijskoj upali pluća lijek izbora za peroralno liječenje je ko-amoksiklav, a u alergičnih na penicilin klindamicin. Ampicilin-sulbaktam je prvi izbor za parenteralnu terapiju.

Liječenje upale pluća u djeteta koje je imunokompromitirano ovisi o osnovnoj bolesti i očekivanim, odnosno dokazanim uzročnicima. Empirijsko liječenje uz antibiotik širokoga spektra (s antipseudomonasnim učinkom) može uključivati i antistafilokokni, antiglijivični (amfotericin B, azol ili ehinokandin) i antivirusni lijek.⁷⁴

Liječenje upale pluća u novorođenčadi istovjetno je liječenju novorođenačke sepse pa ga nećemo razraditi.

Ciljano antimikrobno liječenje upale pluća u djece navedeno je u **tablici 4**. Za parenteralnu terapiju pneumokokne upale pluća preporučuju se ampicilin ili penicilin, odnosno ceftriakson ili cefotaksim, a za peroralnu amoksicilin kao prvi izbor. Ako se radi o soju rezistentnom na penicilin, prvi je izbor ceftriakson u visokoj dozi, a druge opcije su ampicilin u visokoj dozi, respiratorni kinolon ili linezolid. Peroralna terapija provodi se respiratornim kinolonom, linezolidom ili klindamicinom ako je uzročnik osjetljiv. Prvi su izbor za liječenje upale pluća uzrokovane piogenim streptokokom penicilin i ampicilin/amoksicilin. Parenteralna terapija može se još provoditi ceftriaksonom ili cefotaksimom, a peroralna klindamicinom. Ako je uzročnik *Haemophilus influenzae*, parenteralna terapija se može provesti ampicilinom u većini slučajeva jer se rezistencija zadnjih godina kreće oko 20%.⁶⁶ Rezistentne sojeve liječimo ceftriaksonom/cefotaksimom, a u obzir dolaze i respiratorni kinoloni. Za peroralnu terapiju na raspolaganju su nam amoksicilin u visokoj dozi (ukoliko soj ne producira beta-laktamazu) te ko-amoksiklav i cefpodoksim. Parenteralna te-

rapija stafilokokne pneumonije može se provoditi cefazolinom ili kloksacilinom te klindamicinom ukoliko je uzročnik osjetljiv. Za MRSA-u nam većinom preostaju samo vankomicin i linezolid. Za peroralno liječenje lijek izbora je sucefaleksin i kloksacilin, alternativa je klindamicin te linezolid ako je uzročnik MRSA. Ukoliko se dokažu atipični uzročnici terapija se provodi makrolidima, a na raspolaganju su nam još doksiciklin i respiratorni kinoloni.

U Hrvatskoj su za liječenje gripe registrirani inhibitori neuraminidaze oseltamivir i zanamivir. Oseltamivir se primijenjuje peroralno, a zanamivir u obliku inhalacije. Indikacija za liječenje je komplicirana bolest, što znači da ih treba primijeniti u sve djece s pneumonijom i dokazanom infekcijom virusom gripe.⁷⁵ Lijek izbora za težu adenovirusnu pneumoniju je cidofovir.⁷⁶ Budući da on nije registriran u Hrvatskoj, u obzir dolazi primjena ribavirina ili ganciklovira, no njihov učinak nije dokazan kliničkim studijama.⁷⁷ Ribavirin se može koristiti za liječenje upale pluća uzrokovane RSV-om u teže bolesnih i imunokompromitiranih.⁷⁸

Za nekomplikirane izvanbolničke bakterijske upale pluća preporučuje se primjena antibiotika u trajanju 7–10 dana. U atipičnih pneumonija azitromicin se daje 3–5 dana, a klaritromicin 7–10 dana. Upalu pluća s izljevom i empijom pleure treba antimikrobno liječiti 2–4 tjedna, odnosno barem 10 dana od prestanka febriliteta.^{2,72} Antimikrobno liječenje apscesa pluća i nekrotizirajuće pneumonije traje 4–6 tjedana.⁷⁹

Znakove kliničkog poboljšanja u djeteta s izvanbolničkom upalom pluća treba očekivati tijekom 48–72 sata od započinjanja antimikrobnoga liječenja.² U suprotnom treba učiniti reevaluaciju (kliničku, laboratorijsku i radiološku) i razmotriti moguće uzroke neuspjeha: antibiotik je pogrešno odabran ili je doza premala; uzročnik je rezistentan; razvile su se komplikacije bolesti (pleuralni izljev, empijem); bolesnik je imunokompromitiran ili ima drugi rizični čimbenik. Mogući postupci su dodatna mikrobiološka obrada, modifikacija antimikrobne terapije te, u slučaju pleuralnog izljeva/empijema, pleuralna punkcija i/ili drenaža.

Rutinska radiološka kontrola nakon provedenoga liječenja nije potrebna u prethodno zdrave djece s dobrim kliničkim odgovorom osim u sljedećim situacijama: komplicirana pneumonija, veća atelektaza, neuobičajena lokalizacija i ponavljajuće upale pluća.^{1,2,70}

Osjetljivost i rezistencija najčešćih uzročnika izvanbolničke pneumonije u dječjoj dobi

Poznavanje osjetljivosti bakterija na antibiotike i mogući nastanak rezistencije kao posljedica primjene antimikrobnih lijekova moraju biti osnova empirijskog liječenja izvanbolničke pneumonije u djece. Akutne respiratorne infekcije najčešće su bolesti u po-

TABLICA 4. CILJANO ANTIMIKROBNO LIJEČENJE IZVANBOLNIČKE UPALE PLUĆA U DJECE

TABLE 4. SPECIFIC ANTIMICROBIAL TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

Uzročnik / Pathogen	Parenteralna terapija / Parenteral therapy	Peroralna terapija / Oral therapy
<i>S. pneumoniae</i> osjetljiv na penicilin / <i>S. pneumoniae</i> sensitive to penicillin	<p>Prvi izbor / Preferred: ampicilin 150–200 mg/kg/dan u 4 doze (do 12 g/dan ili penicilin G 200.000–250.000 ij/kg/dan u 4–6 doza (do 24 mil ij/dan) / ampicillin 150–200 mg/kg/day in 4 doses (up to 12 g/day) or penicillin G 200.000–250.000 IU/kg/day in 4–6 doses (up to 24 mil IU/day)</p> <p>Druge mogućnosti / Other options: ceftriakson 50–100 mg/kg/dan u 1–2 doze (do 4 g/dan) ili cefotaksim 150 mg/kg/dan u 3 doze (do 8 g/dan) / ceftriaxone 50–100 mg/kg/day in 1–2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day)</p>	<p>Prvi izbor / Preferred: amoksicilin 90 mg/kg/dan u 2 doze (do 4 g/dan) / amoxicillin 90mg/kg/day in 2 doses (up to 4 g/day)</p> <p>Druge mogućnosti / Other options: cefpodoksim 8 mg/kg/dan u 2 doze (do 400 mg/dan) / cefpodoxime 8 mg/kg/day in 2 doses (up to 400 mg/day)</p>
<i>S. pneumoniae</i> otporan na penicilin / resistant to penicillin	<p>Prvi izbor / Preferred: ceftriakson 100 mg/kg/dan u 2 doze (do 4 g/dan) / ceftriaxone 50–100 mg/kg/day in 1–2 doses (up to 4 g/day)</p> <p>Druge mogućnosti / Other options: ampicilin 300–400 mg/kg/dan u 4 doze (do 12 g/dan) ili levofloksacin* 16–20 mg/kg/dan u 2 doze (6 mj.–5 g.) (do 750 mg/dan) levofloksacin* 8–10 mg/kg jednom dnevno (stariji od 5 godina) (do 750 mg) / or ampicillin 300–400 mg/kg/day in 4 doses (up to 12 g/day) or levofloxacin* 16–20 mg/kg/day in 2 doses (6 months–5 years) (up to 750 mg/day) levofloxacin* 8–10 mg/kg once daily (older than 5 years) (up to 750 mg/day)</p>	<p>Prvi izbor / Preferred: levofloksacin* 16–20 mg/kg/dan u 2 doze (6 mjeseci–5 godina) (do 750 mg/dan) levofloksacin* 8–10 mg/kg jednom dnevno (stariji od 5 godina) (do 750 mg) ili linezolid 30 mg/kg/dan u 3 doze (<12 godina) (do 1,8 g/dan) linezolid 20 mg/kg/dan u 2 doze (12 godina i stariji) (do 1,2 g/dan) / levofloxacin* 16–20 mg/kg/day in 2 doses (6 months–5 years) (up to 750 mg/day) levofloxacin* 8–10 mg/kg/day once daily (≥5 years) (up to 750 mg/day or linezolid 30mg/kg/day in 3 doses (<12 years) (up to 1,8 g/day) linezolid 20 mg/kg/day in 2 doses (≥12 years) (up to 1,2 g/day)</p> <p>Druge mogućnosti / Other options: klindamicin* 30–40 mg/kg/dan u 3 doze (do 2,7 g/dan) / clindamycin 30–40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day)</p>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<p>Prvi izbor / Preferred: penicilin G 100.000–250.000 ij/kg/dan u 4–6 doza (do 24 mil ij/dan)/ ili ampicilin 200 mg/kg/dan u 4 doze (do 12 g/dan) / penicillin G 100.000–250.000 IU/kg/day in 4–6 doses (up to 24 mil IU/day) or ampicilin 200 mg/kg/day in 4 doses (uo to 12 g/day)</p> <p>Druge mogućnosti / Other options: ceftriakson 50–100 mg/kg/dan u 1–2 doze (do 4 g/dan) ili cefotaksim 150 mg/kg/dan u 3 doze (do 8 g/dan) / ceftriaxone 50–100 mg/kg/day in 1–2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day)</p>	<p>Prvi izbor / Preferred: amoksicilin 50–75 mg/kg/dan u 2 doze (do 4 g/dan) ili penicilin V 50–75 mg/kg/dan u 3–4 doze (do 2 g/dan) / amoxicillin 50–75 mg/kg/day in 2 doses (up to 4 g/day) or penicillin V 50–75 mg/kg/day in 3–4 doses (up to 2g/day)</p> <p>Druge mogućnosti / Other options: klindamicin* 40 mg/kg/dan u 3 doze (do 2,7 g/dan) / clindamycin 40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day)</p>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<p>Prvi izbor / Preferred: penicilin G 100.000–250.000 ij/kg/dan u 4–6 doza (do 24 mil ij/dan) ili ampicilin 200 mg/kg/dan u 4 doze (do 12 g/dan) / penicillin G 100.000–250.000 IU/kg/day in 4–6 doses (up to 24 mil IU/day) or ampicilin 200 mg/kg/day in 4 doses (up to 12 g/day)</p> <p>Druge mogućnosti / Other options: ceftriakson 50–100 mg/kg/dan u 1–2 doze (do 4 g/dan) ili cefotaksim 150 mg/kg/dan u 3 doze (do 8 g/dan) / ceftriaxone 50–100 mg/kg/day in 1–2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day)</p>	<p>Prvi izbor / Preferred: amoksicilin* 75–100 mg/kg/dan u 3 doze (do 4 g/dan) ili ko-amoksiklav 90 mg/kg/dan amoksicilina u 2 doze ili 45 mg/kg/dan amoksicilina u 3 doze / amoxicillin 75–100 mg/kg/day in 3 doses (up to 4 g/day) or co-amoxiclav 90mg/kg/day of amoxicillin in 2 doses or 45mg/kg/day of amoxicillin in 3 doses</p> <p>Druge mogućnosti / Other options: cefpodoksim 8 mg/kg/dan u 2 doze (do 400 mg/dan) / cefpodoxime 8 mg/kg/day in 2 doses (up to 400mg/day)</p>

TABLICA 4. NASTAVAK

TABLE 4. CONTINUED

Uzročnik / Pathogen	Parenteralna terapija / Parenteral therapy	Peroralna terapija / Oral therapy
MSSA	Prvi izbor / Preferred: cefazolin 150 mg/kg/dan u 3 doze (do 6 g/dan) ili kloksacilin 150–200 mg/kg u 4–6 doza (do 12 g/dan) / cefazolin 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 6 g/day) or cloxacillin 150–200 mg/kg/day in 4–6 doses (up to 12g/day) Druge mogućnosti / Other options: klindamicin* 30–40 mg/kg/dan u 3 doze (do 2,7 g/dan) / clindamycin* 30–40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day)	Prvi izbor / Preferred: cefaleksin 75–100 mg/kg u 3–4 doze (do 4 g/dan) ili kloksacilin 50–100 mg/kg u 4 doze (do 4 g/dan) / cephalexin 75–100 mg/kg/day in 3–4 doses (up to 4g/day) or cloxacillin 50–100 mg/kg/day in 4–6 doses (up to 4 g/day) Druge mogućnosti / Other options: klindamicin* 30–40 mg/kg/dan u 3 doze (do 2,7 g/dan) / clindamycin* 30–40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day)
MRSA	Prvi izbor / Preferred: vankomicin 40–60 mg/kg/dan u 4 doze (do 4 g/dan) / vancomycin 40–60mg/kg/day in 4 doses (up to 4 g/day) Druge mogućnosti / Other options: linezolid 30 mg/kg/dan u 3 doze (mladi od 12 godina) (do 1,8 g/dan) / linezolid 30 mg/kg/day in 3 doses (<12 years) (up to 1.8 g/day) linezolid 20 mg/kg/dan u 2 doze (12 godina i stariji) (do 1,2 g/dan) / linezolid 20mg/kg/day in 2 doses (>12 years)(up to 1,2g/day)	Prvi izbor / Preferred: klindamicin* 30–40 mg/kg/dan u 3 doze (do 2,7 g/dan) / clindamycin* 30–40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day) Druge mogućnosti / Other options: linezolid 30 mg/kg/dan u 3 doze (< 12 godina) (do 1,8 g/dan) / linezolid 30 mg/kg/day in 3 doses (<12 years)(up to 1,8g/day) linezolid 20 mg/kg/dan u 2 doze (12≥ godina) (do 1,2 g/dan) / linezolid 20mg/kg/day in 2 doses (≥12 years)(up to 1.8 g/day)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Prvi izbor / Preferred: azitromicin 10 mg/kg jednom dnevno (do 500 mg) / azithromycin 10 mg/kg/ once daily (up to 500 mg) Druge mogućnosti / Other options: levofloksacin 16–20 mg/kg/dan u 2 doze (6 mjeseci–5 godina) (do 750 mg/dan) / levofloxacin 16–20 mg/kg/day in 2 doses (6 months–5 years) (up to 750 mg/day) levofloksacin 8–10 mg/kg jednom dnevno (stariji od 5 g.) (do 750 mg) / levofloxacin 8–10 mg/kg/day once daily (>5 years)(up to 750 mg)	Prvi izbor / Preferred: azitromicin 10 mg/kg jednom dnevno (do 500 mg) / azithromycin 10 mg/kg/ once daily (up to 500 mg) Druge mogućnosti / Other options: klaritromicin 15 mg/kg/dan u 2 doze (do 1 g/dan) ili doksiciklin ¹ 4 mg/kg/dan u 2 doze (do 200 mg/dan) / clarithromycin 15 mg/kg/day in 2 doses (up to 1g/day or doxycycline ¹ 4 mg/kg/day in 2 doses (up to 200 mg/day)
<i>Chlamydia trachomatis</i> (afebrilna pneumonija dojenčeta) / (infant afebrile pneumonia)		Prvi izbor / Preferred: azitromicin 20 mg/kg jednom dnevno 3 dana / azithromycin 20 mg/kg/ once daily /3 days (up to 500 mg) Druge mogućnosti / Other options: klaritromicin 15 mg/kg u 2 doze tijekom 10 dana / clarithromycin 15 mg/kg/day in 2 doses through 10 days (up to 1g/day)
Virus influenzae Influenza virus		Prvi izbor / Preferred: oseltamivir 2x3 mg/kg 5 dana (do 150 mg/dan) / oseltamivir 2x3 mg/kg 5 days (up to 150 mg/day) Druge mogućnosti / Other options: zanamivir 2x2 inhalacije (10 mg) ² 5 dana / zanamivir 2x2 inhalations (10 mg) ² 5 days

*ako je uzročnik osjetljiv/ if the pathogen is sensitive

¹ Za starije od 8 godina / for older than 8 years² Za starije od 7 godina / for older than 7 years

pulaciji, poglavito u dječjoj dobi. Iako postoje brojni pokazatelji da je oko 70% respiratornih infekcija virusne etiologije, još uvijek se na liječenje respiratornih infekcija troši najveći dio propisanih antibiotika u državi. Neopravdana i nepotrebna primjena antibiotika u liječenju takvih infekcija, velikim dijelom u pedijatrijskoj populaciji, povlači za sobom brz razvoj rezistencije, poglavito čestih respiratornih patogena.^{80,81}

Praćenje potrošnje antibiotika i nadzor nad rezistencijom bakterija na antibiotike u lokalnim sredinama te na nacionalnoj razini postalo je osnova programa kontrole širenja rezistencije u Hrvatskoj i zemljama EU. U Hrvatskoj je praćenje rezistencije na nacionalnoj razini započelo 1996. godine osnutkom Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj pri Kolegiju za javno zdravstvo Aka-

demije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Odbor danas okuplja voditelje više od 90% mikrobioloških laboratorija te stručnjake iz područja infektologije i kliničke farmakologije koji se posebno bave antimikrobnom terapijom.⁶⁶ Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike izdaje godišnju publikaciju s podacima o osjetljivosti i rezistenciji najčešćih bakterijskih uzročnika infekcija na lokalnoj i državnoj razini (broj izolata po bolničkoj ustanovi/zavodu/gradu te osjetljivost i rezistencija na testirane antibiotike u skladu s EUCAST standardima).^{66,80} Godišnja publikacija službeni je dokument dostupan na stranica Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju (www.hdkm.hr) te je dostupna liječnicima kako u bolničkoj tako i u izvanbolničkoj sredini.

Najčešći uzročnici izvanbolničke upale pluća u dječjoj dobi su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (tip b) i *Staphylococcus aureus* te rijetko pod slikom bakterijske upale pluća u dječjoj dobi možemo naći infekciju uzročnikom tuberkuloze, *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁶ Osjetljivost i razvoj rezistencije na ove uzročnike pod nadzorom je Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Druga skupina bakterijskih uzročnika upale pluća u dječjoj dobi najčešće ima kliničku prezentaciju atipične pneumonije te obuhvaća uzročnike poput *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*. Zbog nemogućnosti kultivacije ovih mikroorganizama na standardnim podlogama u rutinskom radu, osjetljivost i rezistenciju ovih respiratornih patogena nije moguće pratiti.⁸⁰ Ovu skupinu uzročnika dokazujemo direktnom dijagnostikom molekularnim tehnikama (*multiplex PCR*, *film array*) u respiratornom uzorku ili neizravnim (indirektnom) serološkom dijagnostikom (ELISA, IFA).

Kod *S. pneumoniae* koji uzrokuje upalu pluća u dječjoj dobi beta-laktamski antibiotici su prvi lijek izbora. Kao rezultat testiranja osjetljivosti na penicilin, razlikujemo visokorezistentne izolate na penicilin (minimalna inhibitorna koncentracija – MIK > 2mg/L), intermedijalno osjetljive izolate na penicilin (MIK između 0,5 i 2 mg/L) i osjetljive izolate na penicilin (MIK < 0,5 mg/L).^{66,81}

Pneumonije uzrokovane izolatima pneumokoka intermedijarne osjetljivosti na penicilin mogu se liječiti peroralnim penicilinom u dozama prilagođenima visini minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK-a). Empirijsko liječenje pneumokokne pneumonije treba započeti višim dozama penicilina kako bi se učinkovito djelovalo na pneumokoke koji pokazuju umjerenu rezistenciju. Prema rasponu MIK-ova penicilina registriranih u 2018. godini, 97% svih pneumokoka ima MIK penicilina ≤2,0 mg/L. U istom izvještaju 95% pneumokoka ima MIK penicilina ≤1,0 mg/L, a 90% pneumokoka ima MIK penicilina ≤0,5 mg/L. Zbog

povoljnijih farmakodinamskih osobina i dobre djelotvornosti na pneumokoke, amoksicilin/ampicilin se češće od penicilina upotrebljava u liječenju upale uha, sinusitisa i pneumonija u dječjoj dobi. Alternativa liječenju pneumokokne pneumonije betalaktamskim antibioticima jesu makrolidi, ali oni iskazuju višu stopu rezistencije od 35% tijekom posljednjih godina, te je iskazana stopa rezistencije ista za azitromicin, eritromicin i klaritromicin. Antimikrobni lijek koji pokazuje nižu stopu rezistencije kod pneumokoka u odnosu na makrolide jest kotrimiksazol te rezistencija od 23% ostavlja mogućnost primjene i ovog lijeka kod izvanbolničke pneumonije dječje dobi. Treća generacija cefalosporina, bilo u peroralnoj ili parenteralnoj primjeni, nije do sada utjecala na razvoj rezistencije kod *S. pneumoniae* te su svi testirani izolati tijekom višegodišnjeg razdoblja praćenja osjetljivi na ovu skupinu antimikrobnih lijekova. Primjena cefalosporina treće generacije opravdana je kod izolata *S. pneumoniae* koji imaju visoke vrijednosti MIK-a na penicilin (oko 3% izolata). Najnovije preporuke Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektologiju (ESCMID) iz ožujka 2018. jasno ukazuju na potrebu povećanja doze oralnog amoksicilina 15–30 mg/kg (maksimalno 1,000 mg) tri puta dnevno ili 100 mg/kg/dan u dvije ili tri doze u liječenju pneumonije izolata s MIK-om na penicilin između 0,5–2 mg/L.⁸² Peroralna primjena amoksicilina s klavulanskom kiselinom kod istih izolata s vrijednostima MIK-a na penicilin između 0,5–2 mg/L dozvoljena je u dvije koncentracije ko-amoksiklava.⁸² Ukoliko je vrijednost MIK-a ≤ 0,5 mg/L preporučuje se 100 mg/kg/dan u dvije doze, a ako je vrijednost MIK do 2 mg/L potrebne su veće koncentracije ko-amoksiklava (200 mg/kg/dan u dvije doze).⁸²

Rezistencija *H. influenzae* na amoksicilin kreće se posljednjih godina između 10% i 20%, što je dijelom posljedica novijih kriterija koji se primjenjuju za otkrivanje rezistentnih izolata.^{66,82} Kombinacija inhibitora beta-laktamaza s betalaktamskim antibiotikom daje *in vitro* stopostotnu osjetljivost, kao i druga generacija cefalosporina u parenteralnoj primjeni. Granična vrijednost (engl. *breakpoint*) od 2 mg/L razlikuje izolate *H. influenzae* osjetljivim (≤2 mg/L) ili rezistentnim (>2 mg/L) na amoksicilin ili ko-amoksiklav, te se sukladno visini MIK-a preporučuje doziranje maksimalno 100 mg/kg/dan peroralno ili intravenski, u dvije ili tri dnevne doze.⁸² Treća generacija cefalosporina ima stopostotnu osjetljivost na *H. influenzae*, a kombinacija kotrimoksazola u dozi od 50 mg/kg/dan podjeljena u dvije oralne doze djelotvorna je kod 80% izolata.⁶⁶

Staphylococcus aureus u vanbolničkoj populaciji uzrokuje pneumonije, često nakon prethodne virusne infekcije (influenca, RSV) ili kod osoba s kroničnim respiratornim bolestima (cistična fibroza). Rezistencija na penicilin proširila se još 1940-ih godina i danas su još samo rijetki izolati osjetljivi na penicilin. Osim

uobičajene rezistencije na penicilin, MSSA sojevi ne pokazuju značajnije stope rezistencije na druge anti-stafilokokne antibiotike.⁶⁶ Ko-amoksiklav je djelotvoran kod 100% izolata MSSA, a rezistencija na makrolide (azitromicin, eritromicin, klaritromicin) ne prelazi 15%.⁶⁶ Vrlo mali postotak rezistencije od 2% prisutan je kod ko-trimoksazola, što otvara mogućnost primjene i ovog antimikrobnog lijeka u liječenju pneumonije dječje dobi.

Liječenje uzročnika atipičnih pneumonija ostaje empirijsko primjenom antimikrobnih lijekova (makrolida) koji djeluju na unutarstanične patogene poput *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* u dozi od 10 mg/kg/dan jednom dnevno.

Prevenција

Značaj prevencije CAP-a proizlazi iz učestalosti, mogućnosti razvoja komplikacija i fatalnog ishoda te dostupnosti cjepiva protiv nekih od cijepljenjem preventabilnih uzročnika bolesti. Strategije prevencije CAP-a ovise o organizaciji zdravstvenog sustava, zastupljenosti određenih serotipova uzročnika i antimikrobnoj rezistenciji u populaciji, epidemiološkim i socijalno-ekonomskim prilikama.^{1,2,83–88} Prevencija CAP-a može se provoditi farmakološkim i nefarmakološkim mjerama u neselecioniranoj zdravoj populaciji ili u populaciji s prisutnim čimbenicima rizika koji pogoduju razvoju bolesti i pojavi težih kliničkih slika.^{1,2}

Farmakološke mjere prevencije CAP-a

Farmakološke mjere uključuju primarnu, sekundarnu, tercijarnu i kvartarnu prevenciju CAP-a. Primarna prevencija CAP-a provodi se cijepljenjem protiv uzročnika bolesti koji su cijepljenjem preventabilni. Sekundarna i tercijarna prevencija podrazumijeva pravodobne dijagnostičko-intervencijske postupke i aktivan nadzor, prvenstveno s ciljem sprječavanja razvoja komplikacija bolesti. Kvartarna prevencija usmjerena je na racionalnost intervencije u svrhu optimalizacije sukladno specifičnim zdravstvenim potrebama bolesnika, zaštite liječnika od odgovornosti, smanjenja antimikrobne rezistencije i nepotrebnog opterećenja sustava i troškova.⁸⁹

Primarna prevencija CAP-a

Cijepljenje i imunoprofilaksa su najučinkovitije mjere primarne prevencije čiji se učinci očituju redukcijom morbiditeta i mortaliteta.^{84–90} Cijepljenje protiv tuberkuloze, *Haemophilus influenzae* tip B, *Bordetella pertussis* i ospica, a od 2019. i protiv pneumokokne bolesti dio je obveznog cijepjenja u RH za neselecioniranu populaciju djece i mladih, dok se cijepljenje protiv gripe i profilaksa RSV-a provodi u selecioniranoj populaciji s definiranim čimbenicima rizika.⁸³ Indikacije, kontraindikacije i svi postupci nabave, distribucije i

aplikacije cjepiva propisani su programom cijepjenja koji se donosi na nacionalnoj razini.⁸³ Prije svakog cijepjenja ordinarijus analizira osobnu, obiteljsku i epidemiološku anamnezu, provjerava cijepni status djeteta te postavlja indikaciju ili kontraindikaciju za cijepljenje uz savjetovanje roditelja.⁸⁷ Cijepljenje se većinom provodi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u ordinacijama izabranih pedijatara ili liječnika obiteljske medicine u slučajevima nedostatka pedijatra, odnosno u službi školske medicine. U slučajevima teže alergijske reakcije pri prethodnom cijepljenju nastavak cijepjenja se može provoditi u bolničkim uvjetima. Profilaksa protiv RSV-a provodi se za rizične skupine djece uglavnom na odjelima neonatologije. Troškove cijepjenja djece pokriva zdravstveno osiguranje.⁸³

U rodilištima RH rutinski se provodi besežiranje sve zdrave novorođenčadi.⁸³ U dobi od 2 mjeseca života započinje se primovakcinacija protiv pertusisa, bolesti uzrokovane *H. influenzae* tipa B primjenom kombiniranog cjepiva (Di-Te-aPer-IPV-HiB-Hep B ili Di-Te-aPer-IPV-HiB), najčešće uz istovremeno cijepljenje protiv invazivne pneumokokne bolesti, dok se prva revakcinacija protiv istih uzročnika nastavlja tijekom druge godine života.⁸³ Cijepljenje protiv pertusisa uključuje i drugu revakcinaciju s navršenih 5 godina života primjenom kombiniranog cjepiva (Di-Te-aPer).⁸³ Primovakcinacija protiv morbila provodi se s navršenih godinu dana, a revakcinacija pri polasku u školu kombiniranim cijepivom protiv morbila, parotitisa i rubeole.⁸³ (tablica 5)

Cijepljenje protiv gripe nije u obveznom kalendaru, već se preporučuje za rizične skupine. U rizične skupine za cijepljenje protiv gripe ubrajaju se i djeca starija od 6 mjeseci, osobito ukoliko imaju neku od kroničnih bolesti (srčanih, plućnih, bubrežnih, neuroloških, dijabetes) ili su smješteni u ustanovi. Shema cijepjenja protiv gripe u dječjoj dobi ovisi o dobi i prethodnom cijepljenju.⁹¹ Cijepljenje protiv gripe provodi se na početku predstojeće sezone gripe; u dječjoj dobi preporuka je započeti odmah po prispjeću cjepiva da bi se pravodobno stiglo aplicirati dvije doze. Doza cijepjenja je ista kao u odrasloj dobi.

Indikacije za pasivnu imunizaciju protiv RSV u RH

Imunoprofilaksa protiv respiratornoga sincicijskog virusa (RSV-a) provodi se specifičnim monoklonalnim protutijelima.⁹⁰ Indikacije za pasivnu imunizaciju protiv RSV-a određene su gestacijskom i kronološkom dobi, zdravstvenim statusom djeteta i sezonom.⁹⁰ Uz prijevremeni porod glavni čimbenici rizika za profilaksu RSV-a jesu rođenje 3 mjeseca prije ili 2 mjeseca nakon početka sezone RSV-a, pušenje u kući ili tijekom trudnoće.^{90,92,93} Prema hrvatskoj radnoj grupi za

TABLICA 5. PRIMARNA PREVENCIJA IZVAN BOLNIČKE UPALE PLUĆA U DJECE^{83,90,91}TABLE 5. PRIMARY PREVENTION OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN CHILDREN^{83,90,91}

Uzročnik / Pathogen	Cjepivo / Vaccine	Shema cijepljenja / Vaccination scheme
<i>S. pneumoniae</i>	konjugirano pneumokokno Pn / conjugate pneumococcal vaccine Pn	2–4–12 mjeseci / 2–4–12 months nedonošče od 26 do 36. tjedana gestacije 2–4–6–12 mjeseci / premature infants from 26 to 36 weeks of gestational ages
<i>H. influenzae</i> tipa B / <i>H. influenzae</i> type B	kombinirano DTaP-IPV-Hib-HepB ili DTaP-IPV-Hib / combination DTaP-IPV-Hib-HepB or DTaP-IPV-Hib	P 2–4–6 mjeseci / P 2–4–6 months R s navršenih godinu dana DTaP-IPV-Hib-HepB / R from the age of one year DTaP-IPV-Hib-HepB
<i>B. pertussis</i>	Kombinirano DTaP-IPV-Hib-HepB ili DTaP-IPV-Hib / combination DTaP-IPV-Hib-HepB or DTaP-IPV-Hib	P 2–4–6 mjeseci / P 2–4–6 months R1 u drugoj godini 6–12 mjeseci nakon 3 doze primarnog cijepljenja / R1 in the second year 6–12 months after 3 doses of primovaccination R2 s navršenih 5 godina DtaP / R2 from the age of 5 years
Morbili	kombinirano MO-PA-RU / combination M-M-R	P s navršenih 12 mjeseci / P from the age of 12 months R pri upisu u školu / R at school enrollment
<i>Virus influenzae</i> RSV profilaksa / RSV prophylaxis	četverovalentno cjepivo protiv gripe / quadrivalent influenza vaccine Palivizumab	Jedna doza u dobi 6 mjeseci do 17 godina / One dose from 6 months to 17 years Dvije doze u razmaku od 4 tjedna kod djece mlađe od 9 godina koja se prije nisu cijepila protiv gripe / Two doses 4 weeks apart in children under 9 years of age who have not been vaccinated against the flu before Pet doza 1x mjesečno u intervalima od 4 tjedna tijekom sezone RSV-a i gripe (jesen, zima) / Five doses, 1x per month at 4 week intervals during RSV and influenza season (autumn, winter)

Legenda / Legend: Pn – konjugirano pneumokokno cjepivo / conjugate pneumococcal vaccine; DTaP-IPV-Hib-HepB – kombinirano cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, inaktiviranog poliomijelitisa, bolesti izazvanih *Heaemophilus influenzae* tipa B, hepatitis B / combination vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, inactivated poliomyelitis, diseases caused by *Heaemophilus influenzae* type B, hepatitis B; DTaP-IPV-Hib – kombinirano cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, inaktiviranog poliomijelitisa, bolesti izazvanih *Heaemophilus influenzae* tipa B / combination vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, inactivated poliomyelitis, diseases caused by *Heaemophilus influenzae* type B; MO-PA-RU / M-M-R – kombinirano cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole / Combination vaccine against measles, mumps and rubella; RSV – respiratorni sincicijski virus / respiratory syncytial virus; P – primovakcinacija / primovaccination, R – revakcinacija / revaccination, R1 – prva revakcinacija / first revaccination; R2 – druga revakcinacija / second revaccination.

RSV, Hrvatskom pedijatrijskom društvu i Hrvatskoj sekciji za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, indikacije za profilaksu palivizumabom u RH u dojenčadi bez prisutnosti bronhopulmonalne displazije jesu:

- gestacijska dob manja od 28+6 dana i kronološka dob manja od 9 mjeseci;
- gestacijska dob od 29+0 do 31+6 dana i kronološka dob manja od 6 mjeseci;
- gestacijska dob od 32+0 do 35+6 dana uz čimbenike rizika (porod 3 mjeseca prije do 2 mjeseca nakon početka sezone RSV-a, pušenje u kući ili tijekom trudnoće.⁹⁰

Djeca s bronhopulmonalnom displazijom trebaju RSV-profilaksu tijekom prve godine života, kao i tijekom druge godine života ukoliko imaju potrebu za terapijom kisikom ili uporabom bronhodilatatora.⁹⁰ U nekim europskim zemljama indikacije za RSV-profilaksu jesu i stanja hemodinamski značajne srčane greške, anatomskih plućnih anomalija, neuromuskularnih bolesti i imunodeficijencija.⁹⁰

RSV-profilaksa se preporučuje i za djecu s hemodinamski značajnom srčanom greškom ili defektom tije-

kom prve godine života, odnosno u bolesnika mlađih od 24 mjeseca s hemodinamski nestabilnim cijanotičnim ili acijanotičnim srčanim greškama, srčanim greškama s plućnom hipertenzijom ili planiranom transplantacijom srca.⁹⁰

Cijepljenje protiv cijepljenjem preventibilnih uzročnika CAP-a tijekom COVID pandemije

Tijekom COVID-19 pandemije preporučuje se nastaviti provoditi rutinsko cijepljenje po redovnom kalendaru uz uobičajene mjere opreza.^{94,95} U slučajevima neredovitog cijepljenja preporuka je provoditi cijepljenje po nadoknadnom programu prilagođeno potrebama djeteta, pri čemu se propuštene doze ne nadoknađuju.

Nefarmakološke mjere prevencije CAP-a

U prevenciji CAP-a značajnu ulogu ima niz nefarmakoloških mjera koje se preporučuju provoditi kod djece sukladno njihovoj dobi i osoba s kojima dolaze u kontakt. Nefarmakološke mjere prevencije CAP-a treba provoditi u zdravstvenim ustanovama i u svim prostorima u kojima djeca borave.^{96,97}

Nefarmakološke mjere prevencije CAP-a uključuju^{96,97}:

- pravilnu i redovitu higijenu ruku pranjem sapunom u tekućoj vodi u trajanju od najmanje 20 do 30 sekundi uz ispiranje i sušenje ruku te redovito podrezivanje noktiju;
- održavanje socijalne distance na udaljenosti od 1,5 do 2 metra i nošenje maski, osobito u slučajevima prisutnosti simptoma prehlade i akutnih respiratornih infekcija kod bliskih kontakata;
- redovito provjetravanje prostorija, čišćenje i dezinfekciju površina i igraćaka;
- higijenu nosa s ciljem održavanja funkcije nosne sluznice;
- usvajanje navika „kašljanje u rukav“;
- mjere smanjenja zagađenja okoliša i izloženosti duhanskom dimu;
- isključivo dojenje prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije.

Potrebno je promicati i redovitu tjelesnu aktivnost sukladno zdravstvenom statusu djeteta. Osobito tijekom sezone gripe roditelje i odgojitelje treba savjetovati da djeca što manje nepotrebno borave u zatvorenim prostorima s velikim brojem ljudi (trgovački centri, supermarketi, javni prijevoz). Za prevenciju CAP-a, osobito u djece s rizičnim čimbenicima, posebnu pozornost valja usmjeriti i pri njihovom uključivanju i pohađanju predškolskih ustanova.

Prilikom posjete liječnicima organizaciju rada zdravstvenih ustanova valja prilagoditi zdravstvenim potrebama zdrave i bolesne djece s ciljem onemogućavanja njihova međusobnog kontakta. U svrhu sprječavanja prijenosa infekcije zdravstveno osoblje treba nositi propisanu zaštitnu opremu sukladno epidemiološkim okolnostima. U zdravstvenim ustanovama neophodno je osigurati redovito provjetravanje ordinacija, čekaoznica, provođenje mjera dezinfekcije površina i pravilnog odlaganja infektivnog otpada i potrošnog materijala.

Mjere prevencije nastoje se uklopiti u rutinsku liječničku praksu, čemu doprinosi i izrada postupnika. Izabrani liječnik primarne zdravstvene zaštite ima odlučujuću ulogu u postizanju ciljanoga cijepnog obuhvata, indiciranju dijagnostičkih postupaka, izboru i duljini primjene antimikrobne terapije te načinu liječenja (ambulantno/bolničko). Edukaciju populacije potrebno je usmjeriti na podizanje svijesti o značaju cijepljenja, isključivog dojenja, očuvanja okoliša, neizlaganja djece pušenju te o usvajanju higijenskih navika i odgovornog odnosa prema vlastitom i tuđem zdravlju.

Poznavanje i primjena smjernica te suradnja zdravstvenih djelatnika na svim razinama sustava trebala bi doprinijeti racionalizaciji dijagnostičko-intervencijskih postupaka i provedbi mjera prevencije CAP-a.

Kratice

AdV	– Adenovirus
BHS-A	– Betahemolitički streptokok serološke grupe A (<i>Streptococcus pyogenes</i>)
BAL	– Bronhoalveolarni lavat
BoV	– Bocavirus
CAP	– Izvanbolnička upala pluća (engl. <i>Community-Acquired Pneumonia</i>)
CoV	– Koronavirus
CRP	– C-reaktivni protein
CT	– Kompjutorizirana tomografija (engl. <i>Computed Tomography</i>)
Di – Te – aPer	– Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca
DTaP – IPV – Hib – Hep B	– Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, inaktiviranog poliomijelitisa, bolesti izazvanih <i>Haemophilus influenzae</i> tipa B, hepatitisa B
DTaP – IPV – Hib	– Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, inaktiviranog poliomijelitisa, bolesti izazvanih <i>Haemophilus influenzae</i> tipa B
Hib	– <i>Haemophilus influenzae</i> tip b
HMPV	– Humani metapneumovirus
HRCT	– Kompjutorizirana tomografija visoke rezolucije (engl. <i>High Resolution Computed Tomography</i>)
HRV	– Humani rinovirus
ESCMID	– Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektologiju
IF	– Imunofluorescencija
MIK	– Minimalna inhibitorna koncentracija
MO-PA-RU	– Cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubele
MRI	– Magnetska rezonancija
MRSA	engl. <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
NIP	– Nacionalni imunizacijski program
NTHi	– Neinkapsulirani sojevi hemofilusa (engl. <i>Non-typable Haemophilus influenzae</i>)
PCR	– Lančana reakcija polimeraze (engl. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PCT	– Serumski prokalcitonin
P	– Primovakcinacija
Pn	– Konjugirano pneumokokno cijepivo
Pnc	– Pneumokok (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
PIV	– Virus parainfluence
R	– Revakcinacija
R1	– Prva revakcinacija
R2	– Druga revakcinacija
RSV	– Respiratorni sincicijski virus
SA	– <i>Staphylococcus aureus</i>
SE	– Sedimentacija eritrocita
UZV	– Ultrazvuk

LITERATURA

- Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M i sur. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:i11–23.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C i sur. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25–76.
- Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B i sur. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*. 2009;168(12):1429–36.
- Kurz H, Göpflich H, Huber K, Krugluger W, Asbott F, Wabnegger L i sur. Spectrum of pathogens of in-patient children and youths with community acquired pneumonia: a 3 year survey of a community hospital in Vienna, Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(21–22):674–9.
- Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80(10):1843–9.
- Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T i sur. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113(4):701–7.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ i sur. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545–55.
- Mlinaric-Galinovic G, Tabain I, Kukovec T, Vojnovic G, Bozиков J, Bogovic-Cepin J i sur. Analysis of biennial outbreak pattern of respiratory syncytial virus according to subtype (A and B) in the Zagreb region. *Pediatr Inter*. 2012;54(3):331–5.
- Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):300–7.
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264–75.
- Spichak TV, Yatsyshina SB, Katosova L, Kim SS, Korppi MO. Is the role of rhinoviruses as causative agents of pediatric community-acquired pneumonia over-estimated? *Eur J Pediatr*. 2016;175(12):1951–8.
- Clark TW, Fleet DH, Wiselka MJ. Severe community-acquired adenovirus pneumonia in an immunocompetent 44-year-old woman: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2011;5:259.
- Li L, Woo YY, de Bruyne JA, Nathan AM, Kee SY, Chan YF i sur. Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia. *PloS One*. 2018;13(10):e0205795.
- Ljubin-Sternak S, Mlinaric-Galinovic G, Buntic AM, Tabain I, Vilibic-Cavlek T, Cepin-Bogovic J i sur. Seasonal occurrence of human metapneumovirus infections in Croatia. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):165–7.
- Principi N, Piralla A, Zampiero A, Bianchini S, Umbrello G, Scala A i sur. Bocavirus Infection in Otherwise Healthy Children with Respiratory Disease. *PloS One*. 2015;10(8):e0135640.
- le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1392–8.
- Chappuy H, Keitel K, Gehri M, Tabin R, Robitaille L, Raymond F i sur. Nasopharyngeal carriage of individual Streptococcus pneumoniae serotypes during pediatric radiologically confirmed community acquired pneumonia following PCV7 introduction in Switzerland. *BMC Infect Dis*. 2013;13:357.
- Greenberg D, Givon-Lavi N, Newman N, Bar-Ziv J, Dagan R. Nasopharyngeal carriage of individual Streptococcus pneumoniae serotypes during pediatric pneumonia as a means to estimate serotype disease potential. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):227–33.
- Esposito S, Marchese A, Tozzi AE, Rossi GA, Da Dalt L, Bona G i sur. Bacteremic pneumococcal community-acquired pneumonia in children less than 5 years of age in Italy. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(7):705–10.
- Fletcher MA, Schmitt HJ, Syrochkina M, Sylvester G. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):879–910.
- Syrogianopoulos GA, Michoula AN, Tsimitselis G, Vassiou K, Chryssanthopoulou DC, Grivea IN. Pneumonia with empyema among children in the first five years of high coverage with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis*. 2016;48(10):749–53.
- Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, Lamberth L, Mason EO, Kaplan SL. Staphylococcus aureus pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):545–50.
- Al-Kaabi N, Solh Z, Pacheco S, Murray L, Gaboury I, Le Saux N. A Comparison of group A Streptococcus versus Streptococcus pneumoniae pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(11):1008–12.
- Cengiz AB, Kanra G, Çağlar M, Kara A, Güçer S, Ince T. Fatal necrotizing pneumonia caused by group A streptococcus. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(1–2):69–71.
- Slack MPE. A review of the role of Haemophilus influenzae in community-acquired pneumonia. *Pneumonia*. 2015;6:26–43.
- Yin CC, Huah LW, Lin JT, Goh A, Ling H, Moh CO. Lower respiratory tract infection in hospitalized children. *Respirology*. 2003;8(1):83–9.
- Oikawa J, Ishiwada N, Takahashi Y, Hishiki H, Nagasawa K, Takahashi S i sur. Changes in nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis among healthy children attending a day-care centre before and after official financial support for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and H. influenzae type b vaccine in Japan. *J Infect Chemother*. 2014;20(2):146–9.
- Sy MG, Robinson JL. Community-acquired Moraxella catarrhalis pneumonia in previously healthy children. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(7):674–8.
- Honkila M, Wikström E, Renko M, Surcel HM, Pokka T, Ikäheimo I i sur. Probability of vertical transmission of Chlamydia trachomatis estimated from national registry data. *Sex Transm Dis*. 2017;93(6):416–20.
- Slok EN, Dijkstra F, de Vries E, Rietveld A, Wong A, Notermans DW i sur. Estimation of acute and chronic Q fever incidence in children during a three-year outbreak in the Netherlands and a comparison with international literature. *BMC Res Notes*. 2015;8:456.

31. Wolf J, Daley AJ. Microbiological aspects of bacterial lower respiratory tract illness in children: atypical pathogens. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(3):212–9, quiz 9–20.
32. Søndergaard MJ, Friis MB, Hansen DS, Jørgensen IM. Clinical manifestations in infants and children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *PloS One.* 2018;13(4):e0195288.
33. Hammerschlag MR. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* in children: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(5):384–90.
34. Darville T. *Chlamydia trachomatis* infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16(4):235–44.
35. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):136–44.
36. Barson W. Community-acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-children-clinical-features-and-diagnosis>. Pristupljeno 20.05.2020.
37. Haq IJ, Battersby AC, Eastham K, McKean M. Community acquired pneumonia in children. *Br Med J.* 2017;356:j686.
38. Rožmanić V, Ahel V, Banac S, Zubović I, Šaina G. Pneumonije u djece. *Paediatr Croat.* 2007;57:23–31.
39. World Health Organisation. Pneumonia. Fact sheet. Reviewed 2 August 2019. Dostupno na: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Pristupljeno 18.12.2019.
40. Banac S. Liječenje izvanbolničke upale pluća u djece. *Paediatr Croat.* 2014;58:54–8.
41. Durbin WJ, Stille C. Pneumonia. *Pediatr Rev.* 2008;29(5):147–58; quiz 59–60.
42. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr.* 2006;149(5):721–4.
43. Shuttleworth DB, Charney E. Leukocyte count in childhood pneumonia. *Am J Dis Child.* 1971;122(5):393–6.
44. Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M *i sur.* Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(7):598–602.
45. Chen SP, Huang YC, Chiu CH, Wong KS, Huang YL, Huang CG *i sur.* Clinical features of radiologically confirmed pneumonia due to adenovirus in children. *J Clin Virol.* 2013;56(1):7–12.
46. Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatr Int.* 2004;46(5):545–50.
47. 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;35(1):56–61.
48. Nwokolo NC, Dragovic B, Patel S, Tong CY, Barker G, Radcliffe K. 2015 UK national guideline for the management of infection with *Chlamydia trachomatis*. *Int J STD AIDS.* 2016;27(4):251–67.
49. Community acquired pneumonia guideline team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guidelines for medical management of community acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. Guideline 14. Dostupno na: www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia.htm. Pristupljeno 19.12.2019.
50. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med.* 2007;14(3):243–9.
51. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 2017;318(5):462–71.
52. Musolino AM, Tomà P, Supino MC, Scialanga B, Mesturino A, Scateni S *i sur.* Lung ultrasound features of children with complicated and noncomplicated community acquired pneumonia: A prospective study. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(9):1479–86.
53. Omran A, Eesai S, Ibrahim M, El-Sharkawy S. Lung ultrasound in diagnosis and follow up of community acquired pneumonia in infants younger than 1-year old. *Clin Respir J.* 2018;12(7):2204–11.
54. World Health Organisation. The management of acute respiratory infections in children. U: Practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization; 1995. Dostupno na: <https://www.who.int/>. Pristupljeno 19.12.2019.
55. Pristaš I, Abram M, Bubonja Šonje M, Tićac B, Vučković D, Tambić Andrašević A. Bakteriološka dijagnostika infekcija dišnog sustava: smjernice za mikrobiološku dijagnostiku hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju 2015. Dostupno na: <http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2015/03/Smjernice-HDKM-final-ver2.pdf>. Pristupljeno 19.12.2019.
56. Zar HJ, Andronikou S, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *Br Med J.* 2017;358:j2739.
57. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E *i sur.* Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J.* 2000;15(1):217–31.
58. De Schutter I, De Wachter E, Crokaert F, Verhaegen J, Soetens O, Piérard D *i sur.* Microbiology of bronchoalveolar lavage fluid in children with acute nonresponding or recurrent community-acquired pneumonia: identification of nontypeable *Haemophilus influenzae* as a major pathogen. *Clin Infect Dis.* 2011;52(12):1437–44.
59. Kirkpatrick MB, Bass JB, Jr. Quantitative bacterial cultures of bronchoalveolar lavage fluids and protected brush catheter specimens from normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(2):546–8.
60. Loens K, Van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2009;47(1):21–31.
61. Naiditch JA, Barsness KA, Rothstein DH. The utility of surgical lung biopsy in immunocompromised children. *J Pediatr.* 2013;162(1):133–6.e1.
62. Hayes-Jordan A, Benaim E, Richardson S, Joglar J, Srivastava DK, Bowman L *i sur.* Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients. *J Pediatr Surg.* 2002;37(3):446–52.
63. Kornecki A, Shemie SD. Open lung biopsy in children with respiratory failure. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1247–50.
64. De Sutter A. There is no good evidence for the effectiveness of commonly used over-the-counter medicine to alleviate acute cough. *Evid Based Med.* 2015;20(3):98.
65. Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A, Vyas H, Weston V, Sit-hole J *i sur.* Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax.* 2007;62(12):1102–6.

66. *Tambić Andrašević A, Tambić T, Žmak L, Obrovac M, Marina B, Debeleć D.* Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2019. Dostupno na: <http://www.amzh.hr/wp-content/uploads/2020/01/Knjiga-2018-za-WEB.pdf>. Pristupljeno 19.12.2019.
67. *Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C i sur.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835–45.
68. *Shah SS, Srivastava R, Wu S, Colvin JD, Williams DJ, Rangel SJ i sur.* Intravenous Versus Oral Antibiotics for Postdischarge Treatment of Complicated Pneumonia. *Pediatrics.* 2016;138(6).
69. *Dagan R, Syrogiannopoulos G, Ashkenazi S, Engelhard D, Einhorn M, Gatzola-Karavelli M i sur.* Parenteral-oral switch in the management of paediatric pneumonia. *Drugs.* 1994;47 Suppl 3:43–51.
70. *Williams DJ, Edwards KM, Self WH, Zhu Y, Arnold SR, McCullers JA i sur.* Effectiveness of β -Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. *JAMA Pediatrics.* 2017;171(12):1184–91.
71. *Kim Y, Paik M, Khan C, Kim YJ, Kim E.* Real-world safety evaluation of musculoskeletal adverse events associated with Korean pediatric fluoroquinolone use: a nationwide longitudinal retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):20156.
72. *Bradley JS.* Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(6):592–8; discussion 613–4.
73. *Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D i sur.* BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax.* 2005;60 Suppl 1(Suppl 1):i1–21.
74. *Sandora TJ, Harper MB.* Pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(4):1059–81, viii.
75. *Committee on infectious diseases.* Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018–2019. *Pediatrics.* 2018;142(4).
76. *Neofytos D, Ojha A, Mookerjee B, Wagner J, Filicko J, Ferber A i sur.* Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. *Biology of blood and marrow transplantation: Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(1):74–81.
77. *Yoon BW, Song YG, Lee SH.* Severe community-acquired adenovirus pneumonia treated with oral ribavirin: a case report. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):47.
78. *von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopheit M, Hentrich M, Heussel CP, Kalkreuth J i sur.* Community acquired respiratory virus infections in cancer patients-Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer.* 2016;67:200–12.
79. *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(6):1285–91.
80. *Leung DT, Chisti MJ, Pavia AT.* Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63(1):67–79. Epub 2015/11/29.
81. *Bowen SJ, Thomson AH.* British Thoracic Society Paediatric Pneumonia Audit: a review of 3 years of data. *Thorax.* 2013; 68(7):682–3. Epub 2013/01/08.
82. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST.* Proposed introduction of oral amoxicillin breakpoints for *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, General consultation 2018. Dostupno na: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/Consultation_Amox_amp_Hi_Sp_oral_breakpoints_20180207.pdf. Pristupljeno 19.12.2019.
83. *Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske.* Provedbeni program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2020. godini protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubele, tuberkuloze, hepatitisa B, bolesti izazvanih s *Haemophilus infl.* tipa B i pneumokokne bolesti. 2019. Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2020%20Programi%20i%20projekti/Provedbeni%20program_obvezno%20cijepljenje%202020.pdf. Pristupljeno 19.12.2019.
84. *Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG.* U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369(2):155–63.
85. *World Health Organisation.* Weekly epidemiological record 2016. Dostupno na: https://www.who.int/wer/2016/wer9151_52/en/. Pristupljeno 19.12.2019.
86. *Centers for Disease Control and Prevention.* Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine – worldwide, 2000–2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2013;62(16):308–11.
87. *Bralić I, Kragić K.* Percepcija roditelja i zdravstvenih djelatnika o cijepljenju i cijepivima. Bralić I i sur, ur. *Cijepljenje i cjepiva.* Zagreb; Medicinska naklada 2016, str. 39–48.
88. *Coker ES, Smit E, Harding AK, Molitor J, Kile ML.* A cross sectional analysis of behaviors related to operating gas stoves and pneumonia in U.S. children under the age of 5. *BMC Public Health.* 2015;15:77.
89. *Bralić I, Pivalica K.* Kwartarna prevencija – izazov suvremene medicine. U: Bralić I i sur. *Kwartarna prevencija – racionalna dijagnostika i liječenje u pedijatriji 2,* Zagreb: Medicinska naklada; 2020, str. 1–6.
90. *Respiratory syncytial virus (RSV) in preterm and ill infants.* Position paper. European foundation for the care of newborn infants. Dostupno na: <https://www.efcni.org/activities/projects2/position-paper-rsv/>. Pristupljeno 28.02.2021.
91. *Vaxigrip Tetra. Sažetak opisa svojstava lijeka.* Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/VaxigripTetra-SPC.pdf>. Pristupljeno:18.02.2021.
92. *Luna MS, Manzoni P, Paes B i sur.* Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev* 2020;33:35–45.
93. *Impact Study Group.* Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* 1998;102:531–7.
94. *Goza S.* AAP Statement. Dostupno na: <https://www.aappublications.org/news/2020/01/28/coronavirus>. Pristupljeno 27.02.2021.
95. *Preporuke o provedbi Programa obveznog cijepljenja tijekom epidemije COVID-19.* Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/preporuke-o-provedbi-obveznog-programa-cijepljenja-tjekom-epidemije-covid-19/>. Pristupljeno 27.02.2021.
96. *Isolation Precautions.* Dostupno na: <https://www.nursingcenter.com/clinical-resources/nursing-pocket-cards/isolation-precautions>. Pristupljeno 27.02.2021.
97. *Pattemore PK.* Tobacco or healthy children: the two cannot co-exist. *Front Pediatr.* 2013;1:20. Epub 2014/01/09.