

SMJERNICE ZA LIJEČENJE PNEUMONIJA IZ OPĆE POPULACIJE U ODRASLIH

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ADULTS

ILIJA KUZMAN, NEVEN RAKUŠIĆ, ROK ČIVLJAK, IVAN PULJIZ, MARKO KUTLEŠA,
ANTEA TOPIĆ, IVICA MAŽURANIĆ, ANĐELKO KORUŠIĆ, ZLATA OŽVAČIĆ ADŽIĆ,
BRUNO BARŠIĆ, MIROSLAV SAMARŽIJA, DRAGAN SOLDO^{1,2}

Deskriptori: Pneumonija – dijagnoza, farmakoterapija, mikrobiologija, patologija; Izvanbolničke infekcije – dijagnoza, farmakoterapija, mikrobiologija, patologija; Protubakterijski lijekovi – doziranje i način uporabe, terapijska primjena; Indeks težine bolesti; Ambulantno liječenje, hospitalizacija; Ishod liječenja; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Pneumonija iz opće populacije, odnosno stečena izvan bolnice vrlo je česta bolest uzrokovana brojnim mikroorganizmima s različitim kliničkom pojavnošću, težinom i prognozom te ima važan udio u pobolu i smrtnosti pučanstva s rastućim troškovima liječenja u cijelom svijetu. Izjednačavanje i poboljšanje liječenja odraslih bolesnika propisuju smjernice mnogih institucija i profesionalnih udruženja. Sve moderne smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije temelje se na kliničkoj dijagnozi pneumonije potvrđene rendgenskom slikom pluća i empirijskom izboru antibiotika. Poput ostalih najpoznatijih (američke, europske, britanske), naše smjernice s racionalnim pristupom baziraju se na procjeni težine bolesti, dobi bolesnika, popratnim kroničnim bolestima, rizičnim čimbenicima i epidemiološkim podacima. Na osnovi težine bolesti propisuju dijagnostičke i terapijske postupke prema mjestu zbrinjavanja pneumonija: ambulantno, na bolničkom odjelu, odnosno u jedinicama za intenzivno liječenje. Liječenje pneumonija antibiotikom treba započeti odmah, odnosno u roku od četiri sata nakon postavljanja kliničke dijagnoze. Parenteralna primjena antibiotika može se zamijeniti peroralnom najčešće 48 – 96 sati od početka liječenja, čak i u bolesnika s težim oblikom bolesti ako su zadovoljeni kriteriji. Cijepljenje protiv influence i pneumokokne bolesti preporučuje se svim osobama s povišenim rizikom. U izradi smjernica sudjelovali su ekspertni predstavnici pet relevantnih društava HLZ-a i Hrvatskoga torakalnog društva te Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje infektivnih bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Namijenjene su liječnicima obiteljske medicine i specijalistima različitih struka koji liječe bolesnike s pneumonijom ambulantno ili u bolnici.

Descriptors: Pneumonia – diagnosis, drug therapy, microbiology, pathology; Community-acquired infections – diagnosis, drug therapy, microbiology, pathology; Anti-bacterial agents – administration and dosage, therapeutic use; Severity of illness index; Ambulatory care; Hospitalization; Treatment outcome; Guidelines as topic; Croatia

Summary. Community-acquired pneumonia (CAP), or pneumonia acquired outside the hospital, is a very common disease caused by numerous microorganisms with various clinical presentations, disease severity and outcome. CAP is associated with significant morbidity and mortality in affected population and rising costs of medical treatment worldwide. Uniform and improved clinical approach and treatment of adult patients with CAP is advocated in many guidelines developed by various institutions and professional associations. All current guidelines for the treatment of CAP are based on clinical diagnosis of pneumonia confirmed by chest radiography and empirical choice of antibiotics. As other well-known guidelines (American, European, British), the Croatian guidelines are trying to rationalize clinical approach based on the assessment of disease severity, patient age, comorbidities, risk factors and epidemiological data. Depending on disease severity, diagnostic and therapeutic procedures are prescribed according to the site of care for CAP patients: outpatient setting, hospital wards or the intensive care unit. Antibiotic treatment of pneumonia should be initiated immediately, or within four hours after establishing the clinical diagnosis. Parenteral administration of antibiotics can be switched to oral usually 48 to

¹ **Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.; doc. dr. sc. Rok Čivljak, dr. med.; doc. dr. sc. Marko Kutleša, dr. med.; prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med.; doc. dr. sc. Ivan Puljiz, dr. med.; dr. sc. Antea Topić, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Neven Rakušić, dr. med.; akademik Miroslav Samaržija, dr. med.; prof. dr. sc. Ivica Mažuranić, dr. med.), **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, KB Dubrava, Zagreb** (doc. dr. sc. Anđelko Korušić, dr. med.), **Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Zlata Ožvačić Adžić, dr. med.; Dragan Soldo, dr. med.)

² **Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a** (prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.; doc. dr. sc. Rok Čivljak, dr. med.; prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med.; dr. sc. Antea Topić, dr. med.), **Hrvatsko društvo za kemoterapi-**

ju HLZ-a (doc. dr. sc. Marko Kutleša, dr. med.; prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med.), **Hrvatsko torakalno društvo** (prim. dr. sc. Neven Rakušić, dr. med.; akademik Miroslav Samaržija, dr. med.), **Hrvatsko društvo radiologa HLZ-a** (prof. dr. sc. Ivica Mažuranić, dr. med.), **Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu HLZ-a** (doc. dr. sc. Anđelko Korušić, dr. med.), **Hrvatsko društvo obiteljskih doktora HLZ-a** (doc. dr. sc. Zlata Ožvačić Adžić, dr. med.; Dragan Soldo, dr. med.), **Referentni centar za dijagnostiku i liječenje infektivnih bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske** (prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.; doc. dr. sc. Ivan Puljiz, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med., Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, 10000 Zagreb; e-mail: iljakuzman@net.hr

Primljeno 8. ožujka 2017., prihvaćeno 3. srpnja 2017.

96 hours from the start of treatment, even in patients with severe clinical presentation of disease if all criteria are met. Vaccination against influenza and pneumococcal disease is recommended for all high-risk persons. Expert representatives of five professional societies of the Croatian Medical Association and Croatian Thoracic Society and the Reference Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases of the Croatian Ministry of Health participated in the preparation of these guidelines. They are designed for general practitioners and specialists from different medical disciplines who treat patients with pneumonia in outpatient or hospital setting.

Liječ Vjesn 2017;139:177–191

Pneumonija je česta akutna upalna bolest plućnog parenhima. Klinički je karakterizirana povišenom temperaturom uz nestalne simptome donjeg dijela dišnog sustava (kašalj, otežano disanje, probadanje u prsištu). Znakovi tipični za lokalizaciju upalnog procesa otkrivaju se kliničkim pregledom, a potvrđuju rendgenskom slikom pluća.

Pneumonija iz opće populacije, odnosno stečena izvan bolnice, jest akutna upala plućnog parenhima uzrokovana mikroorganizmima u domicilnim uvjetima u imunokompetentnih osoba. Upalni infiltrat nastaje u alveolama (alveolarna; bakterijska pneumonija) ili u intersticijskom prostoru (intersticijska; atipična pneumonija). Primarna pneumonija nastaje u prethodno zdrave osobe, bez poznatih ili novootkrivenih rizičnih čimbenika. Sekundarna pneumonija nastaje u osoba s poznatim ili novootkrivenim rizičnim čimbenicima, najčešće u bolesnika s kroničnim bolestima pluća, srca i drugih organa.

Ove smjernice odnose se na odrasle imunokompetentne bolesnike s pneumonijom iz opće populacije, odnosno stečenom izvan bolnice, a ne mogu se primijeniti na bolesnike s težim oblikom imunokompromitiranosti. Smjernice se ne odnose na pneumonije u djece i adolescenata do 18 godina ni na pneumonije koje nastaju za vrijeme boravka u bolnici (bolničke, hospitalno stečene). Izraz *pneumonija* u ovim smjernicama podrazumijeva pneumonije stečene izvan bolnice (iz opće populacije), a za druge pneumonije rabe se puni nazivi (npr., bolnička pneumonija, pneumonija u imunokompromitiranih).

U izradi smjernica sudjelovali su ekspertni predstavnici pet relevantnih društava HLZ-a i Hrvatskoga torakalnog društva te Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje infektivnih bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice su namijenjene liječnicima obiteljske medicine i specijalistima različitih struka koji liječe bolesnike s pneumonijom ambulantno ili u bolnici. Ove su smjernice izrađene bez financijske potpore bilo koje institucije, tvrtke ili udruge te svi autori odriču sukob interesa. U smjernicama se sustavno rabe uobičajeni stupnjevi za snagu preporuka (A, B, C) i razinu dokaza (1, 2, 3).

Klinički pristup

Učestalost pneumonija

Pneumonija je česta, a u starijih ljudi nerijetko teška i pogibeljna bolest. Većina se bolesnika liječi ambulantno (kod kuće), a otprilike trećina treba hospitalizaciju.^{1–4} Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u nas se godišnje registrira 50.000 do 60.000 pneumonija, što određuje incidenciju od 1,1 do 1,4%.⁵

Učestalost pneumonija najviše ovisi o životnoj dobi, a češća je u hladnijem dijelu godine i u muškaraca nego u žena.^{4,6} Godišnja je incidencija pneumonija 5 do 10/1000 u mlađih od 65 godina, a u starijih 25 do 44/1000. Stopa smrtnosti u mlađih je 1 do 5%, a u starijih ljudi čak 20 do 30%. Više od 90% svih smrtnih slučajeva od pneumonije u populaciji je starijih od 65 godina. Stopa smrtnosti od pneumonija koje se liječe ambulantno niža je od 1%, u hospitalizira-

nih iznosi 5,7 do 14%, a u bolesnika liječenih u jedinicama intenzivne skrbi (JIL) i do 30%.^{2–4,7,8}

Klinička dijagnoza pneumonije

U svakodnevnome praktičnom radu dijagnozu pneumonije iz opće populacije postavlja liječnik na temelju anamneze i kliničkog pregleda, a radnu dijagnozu treba potvrditi (ili opovrgnuti) rendgenskom slikom pluća. Za pneumoniju je osobito karakterističan novonastali kašalj s barem još jednim od ovih simptoma, odnosno znakova:⁹

- povišena temperatura
- dispneja (zaduha) i/ili ubrzana frekvencija disanja
- bol u prsištu
- auskultacijski nalaz pluća s krepitacijama.

No, bolesnik s pneumonijom ne mora imati nijedan od navedenih simptoma. Dapače, nerijetko izostaju dva temeljna simptoma – kašalj (na početku bolesti u atipičnim pneumonijama) i temperatura (starije osobe). Pri kliničkom pregledu otkriva se ubrzana frekvencija disanja i/ili zaduha, nerijetko i znakovi infekcije gornjeg dijela dišnog sustava, a auskultacijom pluća različiti fenomeni: bronhalno disanje, krepitacije, muklina (pleuralni izljev). No nijedan od ovih znakova nije specifičan za pneumoniju.¹⁰ Zato klinička dijagnoza pneumonije uključuje složen i kritički procjenjivan postupak koji obuhvaća ovaj slijed:

- anamneza s epidemiološkim podacima
- kronične bolesti i stanja bolesnika (čimbenici rizika)
- klinička slika bolesti s fizikalnim pregledom
- radiološka verifikacija pneumoničnog infiltrata.

Povezanost uzročnika s kliničkim i epidemiološkim pokazateljima

Bolesnici s kroničnim bolestima, kao što su KOPB, šećerna bolest, srčana dekompenzacija i koronarna bolest te kronične bolesti bubrega i jetre, odnosno neuromuskularne i zloćudne bolesti imaju učestaliju pojavu pneumonija, teži i kompliciraniji tijek i veću smrtnost. Ovi čimbenici rizika često su prisutni u starijoj životnoj dobi, što dodatno povećava učestalost, komplikacije, potrebu za hospitalizacijom i smrtnost u starijih od 65 godina.^{2,3,9,11} U svakodnevnoj kliničkoj praksi pojedini čimbenici rizika, odnosno neki epidemiološki pokazatelji mogu upućivati na najvjerojatnije, odnosno uobičajene uzročnike pneumonije stečene izvan bolnice (tablica 1.).

Kliničko razvrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične

Zbog mnoštva različitih uzročnika i kompliciranih dijagnostičkih postupaka etiološka se dijagnoza upale pluća malokad postavlja prije početka liječenja. Zato je radi racionalnog antimikrobnog liječenja razvrstavanje pneumonija na bakterijske i atipične još i sada klinički važno, jer svrstava pneumoniju u jednu od dvije osnovne skupine koje iziskuju različito liječenje. Iako to razvrstavanje nije sasvim lako i nije uvijek uspješno, naše dugogodišnje iskustvo u dijagnostici i liječenju pneumonija pokazuje da ovo jedno-

Tablica 1. Povezanost uzročnika pneumonije s nekim kliničkim i epidemiološkim pokazateljima

Table 1. Correlation between some clinical and epidemiological parameters with causative agents of pneumonia

Stanje; epidemiološki pokazatelj / Condition; epidemiological indicator	Vjerojatni uzročnici / Probable causative pathogens
Kronična opstruktivna plućna bolest; pušenje / Chronic obstructive pulmonary disease; smoking	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Alkoholizam, epilepsija, disfagija, poremećaj svijesti (povišen rizik od aspiracijske pneumonije) / Alcoholism, epilepsy, dysphagia, impaired consciousness (increased risk of aspiration pneumonia)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Anaerobne bakterije / Anaerobic bacteria
Cistična fibroza, bronhiektazije / Cystic fibrosis, bronchiectasis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Prethodna virusna infekcija / Preceding respiratory viral infection	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Dodir sa pticama / Exposure to birds	<i>Chlamydomphila psittaci</i>
Dodir s ovčama i kozama / Exposure to sheep and goats	<i>Coxiella burnetii</i>
Putovanje, izloženost vodenom aerosolu / History of travel, exposure to water aerosol	<i>Legionella pneumophila</i>
Epidemija influence / Influenza outbreak	
– primarna virusna pneumonija / primary viral pneumonia	Virus influence A; poglavito u pandemiji / Influenza A virus; mainly during pandemic
– sekundarna, bakterijska pneumonija / secondary, bacterial pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Epidemijska pojava pneumonija u mladima / Outbreak of pneumonia among young adults	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Smetenost, cerebelarna ataksija / Confusion, cerebellar ataxia	<i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Proljevi, hiponatremija / Diarrhea, hyponatremia	<i>Legionella pneumophila</i>
Osip, Stevens-Johnsonov sindrom / Rash, Stevens-Johnson syndrome	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Tablica 2. Atipična pneumonija: temeljne značajke
Table 2. Atypical pneumonia: basic characteristics

Poglavito primarna pneumonija / Mainly primary pneumonia
Bolest školske djece i mladih odraslih ljudi / Predominantly among children and young adults
Epidemijska pojava (<i>M. pneumoniae</i>) / Occurs in outbreaks (<i>M. pneumoniae</i>)
Kliničkom slikom dominiraju opći simptomi (temperatura, glavobolja, mialgije) / Nonspecific symptoms (fever, headache, myalgia) are leading clinical presentation
Respiratorni simptomi (poglavito suhi kašalj) pojavljuju se kasnije / Respiratory symptoms (particularly dry cough) appear later in the course of the disease
Blag ili srednje težak klinički oblik bolesti / Severity of the disease is mild or moderate
Dobra prognoza / The prognosis is good
Ambulantno liječenje / Outpatient treatment
Empirijski izbor peroralnih antibiotika (makrolidi, tetraciklini, fluorokinoloni) / The firstchoice agents for treatment are oral antibiotics (macrolides, tetracyclines, quinolones)

stavno, a vrlo praktično razvrstavanje treba primjenjivati pri svakodnevnom kliničkom radu, odnosno u liječenju lakših oblika pneumonija, poglavito u mladima bolesnika bez rizičnih čimbenika (B3). Temeljne značajke atipičnih pneumonija prikazuje tablica 2., a tablice 3. i 4. razlike u kliničkoj

Tablica 3. Kliničke i rendgenske značajke bakterijskih i atipičnih pneumonija

Table 3. Clinical and radiographic characteristics of bacterial and atypical pneumonia

Kliničko obilježje Clinical characteristics	Bakterijska pneumonija Bacterial pneumonia	Atipična pneumonija Atypical pneumonia
Najčešći uzročnik / The most frequent pathogens	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Temperatura / Fever	Visoka, često s tresavicom / High, often accompanied by chills	Visoka, bez tresavice / High, without chills
Kašalj / Cough	Produktivan / Productive	Suh ili odsutan / Dry or absent
Iskašljaj / Sputum	Gnojjan / Purulent	Nema / Absent
Probadanje u prsima / Chest pain	Često / Frequent	Nema / Absent
Kataralni simptomi / Catarrhal symptoms	Često / Frequent	Rjeđe / Uncommon
Herpes labialis / Labial herpes	Relativno često / Relatively frequent	Nema / Absent
Opći simptomi / General symptoms	Izraženi / Present	Dominiraju kliničkom slikom / Dominate clinical presentation
Komplicacije / Complications	Katkad / Sometimes	Rijetko / Rare
Auskultacijski nalaz / Auscultation finding	Bronhalno disanje, kreptacije, hropci / Bronchial breathing, crackles, rales	U početku normalan, poslije sitni hropci / Initially normal, later crackles
Perkusijski nalaz / Percussion finding	Skraćen plućni zvuk, muklina / Shortened pulmonary sound, dullness	Uredan / Normal
Rendgenska slika pluća / Chest radiography	Homogena, oštro ograničena sjena / Homogeneous, sharply limited shadow	Nježna, mrljasta, neoštro ograničena sjena / Soft, stain, unsharply limited shadow

Tablica 4. Karakteristični laboratorijski nalazi u bakterijskim i atipičnim pneumonijama

Table 4. Typical laboratory findings in bacterial and atypical pneumonia

Laboratorijski nalaz Laboratory finding	Bakterijska pneumonija Bacterial pneumonia	Atipična pneumonija Atypical pneumonia
Leukociti / White blood cell count	Leukocitoza s neutrofilijom / Leucocytosis with neutrophilia	Normalan broj / Normal
Skretanje ulijevo / Left shift	Češće / Frequently	Malokad / Rarely
Sedimentacija / Sedimentation rate	Ubrzana, ali ne na početku / Accelerated, but not at the beginning	Manje ubrzana / Less accelerated
C-reaktivni protein / C-reactive protein	Izrazito povišen / Extremely elevated	Povišen, ali manje / Elevated, but fewer
Aminotransferaze / Aminotransferases	Normalne / Normal	Nerijetko povišene / Frequently elevated

prezentaciji i laboratorijskim nalazima između bakterijskih i atipičnih pneumonija.^{9,10,12,13}

Procjena težine bolesti

Nakon postavljanja kliničke dijagnoze, na osnovi dobi i rizičnih čimbenika bolesnika te kliničke prezentacije pneumonije procjenjuju se težina bolesti i stupanj ugroženosti bolesnika te se donosi odluka o načinu i mjestu liječenja – ambulantno (kod kuće) ili u bolnici (bolnički odjel, jedinica

Tablica 5. Procjena težine pneumonije prema sustavu PSI*

Table 5. Severity of pneumonia assessment according to Pneumonia Severity Index (PSI) Score

Rizični čimbenici / Risk factors	Broj bodova / Points
Dob / Age	broj godina / age in years
Ženski spol / Female	broj godina / age in years -10
Smještaj u domu / Nursing home resident	+10
<i>Kronične bolesti / Comorbidity</i>	
Zloćudna aktivna bolest / Neoplastic disease	+30
Kronična bolest jetre / Chronic liver disease	+20
Srčana dekompenzacija / Congestive heart failure	+10
Cerebrovaskularna bolest / Cerebrovascular disease	+10
Bubrežna kronična bolest / Chronic renal disease	+10
<i>Klinički znakovi / Physical examination</i>	
Psihička promijenjenost / Altered mental status	+20
Ubrzano disanje (≥ 30 /min) / Respiratory rate (≥ 30 /min)	+20
Hipotenzija (sistolički tlak < 90 mmHg) / Systolic blood pressure (< 90 mmHg)	+20
Temperatura (≥ 40 °C ili < 35 °C) / Temperature (≥ 40 °C or < 35 °C)	+15
Tahikardija (≥ 125 /min) / Pulse ≥ 125 /minute	+10
<i>Laboratorijski pokazatelji / Laboratory findings</i>	
Arterijski pH $< 7,35$ / Arterial pH $< 7,35$	+30
Ureja $> 11,0$ mmol/L / Blood urea nitrogen $> 11,0$ mmol/L	+20
Natrij < 130 mmol/L / Sodium < 130 mmol/L	+20
Glukoza $\geq 14,0$ mmol/L / Glucose $\geq 14,0$ mmol/L	+10
Anemija (hematokrit $< 30\%$) / Haematocrit $< 30\%$	+10
Hipoksija ($pO_2 < 60$ mmHg ili saturacija kisikom $< 90\%$) / Hypoxia ($pO_2 < 60$ mmHg or oxygen saturation $< 90\%$)	+10
Pleuralni izljev / Pleural effusion	+10

*Preuredeno prema Fine MJ i sur.¹⁴ / Adapted from Fine MJ et al.¹⁴

Tablica 6. Sustav PSI: stupnjevi težine bolesti, mjesto liječenja i smrtnost*

Table 6. Pneumonia Severity Index (PSI) Score: stratification of disease severity (risk class), indication for hospitalization and outcome (mortality)

Stupanj težine / Risk class	Broj bodova / Points	Mjesto liječenja / Site of treatment	Smrtnost / Mortality (%)
I	< 50	Ambulantno (kod kuće) / Outpatient (home) treatment	0,1
II	51 – 70	Kratka hospitalizacija (dnevna bolnica) / Short hospitalization (day hospital)	0,6
III	71 – 90	Bolnički odjel / Ward hospitalization	0,9
IV	91 – 130	Jedinica za intenzivno liječenje / Intensive care unit hospitalization	9,3
V	> 130	Jedinica za intenzivno liječenje / Intensive care unit hospitalization	27,0

*Preuredeno prema Fine MJ i sur.¹⁴ / Adapted from Fine MJ et al.¹⁴

intenzivnog liječenja). Pneumonije se tako klasificiraju u tri skupine težine:^{2,8,9}

- laka (blaga)
- srednje teška
- teška.

Klasifikacija pneumonija prema težini načelno određuje način i mjesto liječenja. Bolesnici s lakim oblikom bolesti liječe se ambulantno (kod kuće), oni sa srednje teškim oblikom bolesti u bolnici (bolnički odjel), a bolesnici s teškim oblikom bolesti u JIL-u (A3).^{2,8} U procjeni težine bolesti najčešće se ravnopravno rabe dva sustava (PSI i CURB-65).

Sustav PSI za procjenu težine bolesti

Patient Outcome Research Team (PORT), odnosno *Pneumonia Severity Index (PSI)* procjenjuje težinu bolesti i stupanj ugroženosti bolesnika temeljem 20 pokazatelja koji uključuju dob i spol bolesnika te kronične bolesti, klinički nalaz i neke laboratorijske parametre (tablice 5. i 6.).¹⁴ Bolesnici s pneumonijom evaluiraju se i svrstavaju u rizične skupine prema broju bodova (tablica 6.). Bolesnike mlađe od 65 godina bez kroničnih bolesti i težih znakova pneumonije (I. i II. stupanj težine) treba liječiti ambulantno, peroralnom primjenom antibiotika i bez šire laboratorijske obrade. Bolesnici III. stupnja težine trebaju kraću hospitalizaciju ili opservaciju u dnevnoj bolnici, bolesnike s visokim stupnjem rizika (IV. i V. stupanj težine) svakako treba hospitalizirati, a one s više od 130 bodova poglavito u JIL-u (A3).^{2,8,9,14} No, odluka o hospitalizaciji ipak mora biti individualna za svakog bolesnika, uključujući dijagnostičke nejasnoće, pridružene kronične bolesti, mogućnost uzimanja antibiotika na usta te organizaciju medicinske skrbi i socijalne uvjete.^{9,10}

Sustav CURB-65 za procjenu težine bolesti

Sustav CURB-65 za procjenu težine pneumonije ima pet kliničkih pokazatelja (čimbenika rizika) pa je znatno jednostavniji za primjenu (tablica 7.).¹⁵ Naziv je izveden iz akronima engleskih pojmova:

Confusion: konfuzija (novonastala psihička promijenjenost – smetenost, dezorijentiranost u vremenu, prostoru ili prema osobama)

Urea: > 7 mmol/L

Respiratory rate: respiratorna frekvencija (> 30 /min)

Blood pressure: snižen tlak (sistolički < 90 ili dijastolički < 60 mmHg)

65 – stariji od 65 godina.

Svaki se pokazatelj vrednuje jednim bodom. Bolesnike koji imaju dva ili više bodova treba hospitalizirati, a one s tri ili više poglavito u JIL-u.^{8,15,16} Pri ambulantnoj dijagnostici i zbrinjavanju pneumonija češće se rabi jednostavnija varijanta bez ureje (CRB-65) pri čemu se preporučuje hospitalizacija ako je uz dob višu od 65 godina prisutan bilo koji čimbenik rizika.^{15,16}

Tablica 7. Sustav CURB-65: broj bodova, mjesto liječenja i smrtnost*
Table 7. CURB-65 Score: scoring, site of treatment and mortality

Broj bodova / Points	Mjesto liječenja / Site of treatment	Smrtnost / Mortality (%)
0 – 1	Ambulantno / Outpatient treatment	1,5
2	Bolnički odjel / Ward hospitalization	9,2
3 – 5	Jedinica intenzivnog liječenja / ICU hospitalization	22,0

*Preuredeno prema Lim WS i sur.¹⁵ / Adapted from Lim WS et al.¹⁵

Oba sustava (PORT, CURB-65) daju objektivnu procjenu težine pneumonije s prognozom bolesti te naputak za hospitalizaciju (A3).¹⁶⁻¹⁸ Biomarkeri (PCR, prokalcitonin) pomažu pri procjeni težine bolesti, ali nemaju odlučujuću važnost za odluku o hospitalizaciji (A3).^{9,19,20}

Teška pneumonija i indikacije za prijam u JIL

Kriteriji teške pneumonije nisu posve točno definirani, a u kliničkoj primjeni izlučuju bolesnike koji trebaju hitan prijam u JIL (A3). Takvih je 5 – 10% pneumonija.²¹ Apsolutne indikacije za hitan prijam u JIL jesu:^{2,9}

- akutna respiratorna insuficijencija (potreba za mehaničkom ventilacijom)
- septički šok (primjena vazopresora).

Ostale indikacije nisu strogo definirane, a poglavito uključuju bolesnike s više rizičnih čimbenika i dekompenzacijom vitalnih organskih sustava.^{9,21,22} Kriteriji američkih smjernica IDSA/ATS za tešku pneumoniju i indikacije za hitan prijam u JIL navedeni su na tablici 8. Na teški oblik pneumonije s potrebom intenzivnog liječenja upućuje nazočnost jednog velikog kriterija ili najmanje 3 mala kriterija.²

Tablica 8. Američki kriteriji za tešku pneumoniju*
Table 8. The American criteria for severe pneumonia

<i>Veliki kriteriji / Major criteria</i>	
Invazivna mehanička ventilacija / Invasive mechanical ventilation	
Septički šok s primjenom vazopresora	
/ Septic shock with the need for vasopressors	
<i>Mali kriteriji / Minor criteria</i>	
Respiratorna frekvencija ≥ 30 /min / Respiratory rate ≥ 30 /min	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ / $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 250	
Zahvaćenost više plućnih režnjeva / Multilobar infiltrates	
Psihička promijenjenost (konfuzija, dezorijentacija)	
/ Impaired consciousness (confusion, disorientation)	
Uremija (ureja > 7 mmol/L) / Uraemia (BUN > 7 mmol/L)	
Leukopenija (leukociti $< 4 \times 10^9$ /L) / Leukopenia (WBC $< 4 \times 10^9$ /L)	
Trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9$ /L)	
/ Thrombocytopenia (platelet count $< 100 \times 10^9$ /L)	
Hipotermija (temperatura < 36 °C)	
/ Hypothermia (core temperature < 36 °C)	
Hipotenzija (iziskuje energičnu nadoknadu tekućine)	
/ Hypotension (requiring aggressive fluid resuscitation)	

*Preuređeno prema Mandell LA i sur.² /Adapted from Mandell LA et al.²

Hospitalizacija bolesnika s pneumonijom

Procjena težine bolesti navedenim postupcima ključan je korak za klasifikaciju pneumonija (laka, srednje teška, teška) s određivanjem najprikladnijeg načina, odnosno mjesta liječenja (A3). Stupanj težine bolesti i mjesto liječenja određuju opseg dijagnostičkih postupaka i empirijsku primjenu antibiotika.⁹ Dobro su poznate razlike u kriterijima za hospitalizaciju između pojedinih država, bolnica, pa čak i pojedinih liječnika u istoj bolnici, a sustavi za procjenu težine i prognozu bolesti pružaju izjednačene kriterije za način i mjesto liječenja.^{9,18}

U nas se zbog organizacije zdravstvene službe i uvriježenih navika vrlo često hospitaliziraju bolesnici s lakim oblikom bolesti, odnosno mlađe životne dobi i bez kroničnih bolesti (A3). Primjenom objektivnih kriterija znatno se smanjuje broj hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom. Hospitalizacija bolesnika nije bez rizika, a povezana je s bolničkim infekcijama i tromboemboličkim incidentima. Prema američkim podatcima, liječenje pneumonije u bolnici 25 puta je skuplje od ambulantnog liječenja.²³

Vrlo je važno istaknuti da bolesnike koji se hospitaliziraju s lakim oblikom bolesti treba liječiti u bolnici kratko, a

antimikrobno liječenje ordinirati prema kriterijima stvarne težine bolesti (kao za ambulantno liječenje) (A3).

Dijagnostički postupci

Radiološka obrada

Budući da ne postoje specifični simptomi i znakovi pneumonije, otkrivanje pneumoničnog infiltrata rendgenskim slikanjem pluća u bolesnika s indikativnim znakovima infekcije donjeg dijela dišnog sustava zlatni je standard za kliničku dijagnozu pneumonije. Rendgenskim slikanjem pluća postavlja se konačna klinička dijagnoza pneumonije, utvrđuju se lokalizacija i proširenost infiltrata, otkrivaju se komplikacije (pleuralni izljev, kavitacije, apsces), nazočnost drugih plućnih bolesti, odnosno prati se regresija infiltrata ili progresija pri pogoršanju. Zbog bolje mogućnosti lokalizacije infiltrata i otkrivanja infiltrata zaklonjenih sjenom srca u svih pokretnih bolesnika treba napraviti rendgensko slikanje u dva smjera (posteroanteriorna i profilna projekcija).^{2,9}

Rendgenski nalaz, prema karakteristikama infiltrata, u načelu može biti:¹⁰

1. homogeno zasjenjenje, karakteristično za bakterijsku pneumoniju
2. intersticijski infiltrat (mrljasta neoštro ograničena sjena), karakterističan za atipične uzročnike
3. bronhopneumonični infiltrat (najčešće multifokalan), karakterističan za sekundarne pneumonije
4. kavitacije i raspad tkiva, karakteristični za anaerobne i miješane infekcije.

Rendgenska slika pluća samo katkad može sugerirati uzročnika i razlog nastanka pneumonije, ali nema etiološki potencijal, dapače, ne može se sa sigurnošću razlikovati bakterijska od atipične pneumonije.^{9,10,24}

Ako klinička slika bolesti upućuje na pneumoniju, a rendgenska slika pluća ne otkriva infiltrat (lažno negativan nalaz), bolesnika treba započeti liječiti kao pneumoniju, a rendgensku sliku pluća ponoviti za 24 – 48 sati (B3). To se najčešće susreće u starijih izrazito dehidriranih bolesnika, a pneumonični infiltrat otkriva se nakon odgovarajuće rehidracije.^{2,9,25}

Kompjutorizirana tomografija (CT) znatno je osjetljivija metoda za otkrivanje i karakterizaciju plućnih promjena, ali kad je riječ o pneumoniji, ne daje kvalitetnije informacije pa je zato indicirana pri razjašnjavanju diferencijalnodijagnostičkih problema.^{9,26}

U hospitaliziranih bolesnika svakako treba rendgenski kontrolirati povlačenje pneumoničnih infiltrata pri kliničkom izlječenju pneumonije. Regresija je znatno sporija u starijih bolesnika. Pogoršanje radiološkog nalaza nerijetko se zapaža u bolesnika s legionarskom bolešću, čak i pri adekvatnom antimikrobnom liječenju i u bakteriemičnim pneumokoknim pneumonijama.^{9,10}

Laboratorijski nalazi

Pri postavljanju dijagnoze pneumonije preporučljivo je učiniti ove laboratorijske nalaze: kompletnu krvnu sliku s naglaskom na broj leukocita, CRP, šećer u krvi, osnovne funkcionalne testove bubrega (ureja, kreatinin) i jetre (aminotransferaze) te elektrolite. Ovi pokazatelji daju korisne informacije o kliničkom stanju bolesnika i kroničnim bolestima, a korisni su i za procjenu težine bolesti. U bolesnika s lakim oblikom bolesti (koji se liječe ambulantno) laboratorijski nalazi nisu nužni za odluku o liječenju. U hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom treba izmjeriti saturaciju hemoglobina kisikom.^{10,12}

Vrijednost CRP-a niža od 10 mg/L gotovo sigurno isključuje pneumoniju, vrijednosti do 100 mg/L upućuju poglavito na lakše oblike pneumonije uzrokovane virusima ili atipičnim uzročnicima (mikoplazma, klamidija), a vrijednosti više od 200 mg/L na srednje teške ili teške pneumonije. Prokalcitonin ne daje važnije podatke od CRP-a.^{9,20,27}

Mikrobiološka dijagnostika

Uloga i cilj mikrobiološke dijagnostike jest otkrivanje uzročnog mikroorganizma. To je vrlo važan i poželjan, ali kompliciran, dugotrajan i skup postupak.^{9,12} Mikrobiološka dijagnostika pneumonija opterećena je i teškoćama s pribavljanjem kvalitetnog uzorka za obradu. Kad je riječ o uzročnicima koji su prisutni u nazofarinksu kao kolonizirajuće, odnosno kliconošne bakterije (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*), za točnu etiološku dijagnozu potrebna je kultivacija iz primarno sterilnih uzoraka (krv, pleuralni izljev ili plućno tkivo) odnosno dokaz antigena u urinu. Ako se određeni uzročnik detektira iz respiratornih uzoraka pribavljenih neinvazivnim metodama (iskašljaj, aspirat traheje), riječ je o vjerojatnoj etiološkoj dijagnozi pneumonije.^{9,28}

Pri liječenju lakih oblika pneumonije (ambulantno) ne preporučuju se mikrobiološke pretrage (B1), a u hospitaliziranih bolesnika, prije započinjanja liječenja, prema stupnju težine bolesti te kliničkim i epidemiološkim pokazateljima, treba učiniti odgovarajuće mikrobiološke pretrage.^{2,8}

Najčešći uzročnici pneumonija

U bolesnika koji se liječe ambulantno, odnosno u mlađih i prethodno zdravih ljudi najčešći su uzročnici pneumonije *S. pneumoniae* te *M. pneumoniae* i ostali atipični uzročnici.^{29,30} Atipični uzročnici uzrokuju 20 – 30% pneumonija u bolesnika koji se hospitaliziraju (u nas i više jer se hospitaliziraju i bolesnici s lakim oblikom bolesti), a u ambulantno liječenih bolesnika znatno viši postotak.^{12,13,30}

U hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom raspodjela uzročnika nije bitno drukčija, no uz *S. pneumoniae* veću učestalost ima *H. influenzae* i *K. pneumoniae* te *L. pneumophila*. U bolesnika koji se liječe u JIL-u najučestaliji je uzročnik *S. pneumoniae*, a slijede *L. pneumophila*, gram-negativne enterobakterije te *S. aureus* (tablica 9).^{2,3,31–33} Raspodjela uzročnika pneumonije u starijih od 65 godina nije bitno različita od raspodjele u mlađih. No, ipak su rjeđe zastupljene *M. pneumoniae* i *L. pneumophila*, a češće *C. pneumoniae* i gram-negativne enterobakterije.^{2,3,9}

Danas je sve više informacija o dvojnim uzročnicima, odnosno polimikrobnoj etiologiji pneumonija, uključujući i

Tablica 9. Zastupljenost uzročnika pneumonije prema težini bolesti i mjestu liječenja

Table 9. Frequency of pathogens of pneumonia according to severity of the disease and site of treatment

Ambulantno liječenje Outpatient treatment	Hospitalizirani bolesnici Ward hospitalization	Hospitalizirani u JIL-u ICU hospitalization
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>L. pneumophila</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	Gram-negativne enterobakterije / Gram-negative enterobacteria
<i>H. influenzae</i>	<i>L. pneumophila</i>	<i>S. aureus</i>
Respiratorni virusi / Respiratory viruses	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
<i>C. burnetii</i>	<i>C. burnetii</i>	Anaerobne bakterije / Anaerobes

respiratorne viruse (10 – 20%).³⁴ Uza sve napore klasične mikrobiologije, uzročnik pneumonije ne uspije se dokazati u 30 – 60% bolesnika, a istodobnom primjenom i molekularnih dijagnostičkih metoda taj se postotak znatno smanjuje.^{2,33,34}

Obrada bolesničkih uzoraka

Hemokulture. Kultivacijom bakterija iz krvi bolesnika postavlja se nedvojbeno etiološka dijagnoza bakteriemične pneumonije (poglavito *S. pneumoniae*). No, hemokulture su pozitivne samo u 4 – 17% hospitaliziranih bolesnika s pneumonijama, najčešće u onih s kroničnim bolestima i u imunokompromitiranih.³⁵ Treba uzeti dva seta za kultivaciju (aerobno i anaerobno) prije primjene antibiotika u svih bolesnika s pneumonijom koji trebaju hospitalizaciju (A3).³⁶

Iskašljaj. Mikrobiološka dijagnostika iskašljaja korisna je, ali nikako ne i optimalna metoda za etiološku dijagnozu pneumonija (B3). Više od 50% hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom nema produktivan kašalj ili ne može dati iskašljaj, uzorak je vrlo često neodgovarajuće kvalitete (kontaminiran), prethodno liječenje antibioticima znatno umanjuje vjerodostojnost nalaza, atipični uzročnici ne mogu se mikroskopski vizualizirati ni kultivirati na uobičajenim hranilištima. Kada se može pribaviti adekvatan uzorak (iz donjeg dijela dišnog sustava) s odgovarajućim karakteristikama bakterijske upale, treba učiniti dva postupka. Bojenjem po Gramu otkriva se prisutnost morfološki predominantne bakterije, npr., gram-pozitivni diplokozi upućuju na vjerojatnost pneumokokne pneumonije, a kulturom iskašljaja dijagnosticira se određeni uzročnik.^{2,12,37}

Kvaliteta uzorka određuje se mikroskopskim pregledom, a iskašljaj odgovarajuće kvalitete u vidnom polju (pri malom povećanju) ima > 25 neutrofila i < 10 epitelnih stanica.³⁸ Uzorak koji ne zadovoljava navedeni kriterij ne treba uzimati u postupak bakteriološke obrade. Izolat iz adekvatnog uzorka iskašljaja ili aspirata pribavljenog kateterom smatra se vjerojatnim uzročnikom ako je kompatibilan s kliničkom slikom i podudara se s bojenjem razmaza po Gramu.^{9,39} No, zbog kolonizacije dišnog sustava kultura iskašljaja ima samo relativnu važnost za dokaz uzročnika pneumonije i testiranje antimikrobne osjetljivosti. Specifičnost i osjetljivost obrade iskašljaja vrlo su varijabilne.⁴⁰ Metaanaliza 12 istraživanja pokazala je osjetljivost od 15 do 100% i specifičnost od 11 do 100%.⁴¹

Pleuralni izljev. U hospitaliziranih bolesnika s većom količinom pleuralnog izljeva, osobito pri neuspjehu liječenja, punkcija i obrada izljeva poglavito su važne za dijagnosticiranje empijema (A3). Treba napraviti bojenje razmaza po Gramu te aerobnu i anaerobnu kulturu, odnosno detekciju antigena (pneumokok, legionela), citološki pregled i biokemijske pretrage za razlikovanje empijema od parapneumoničnog izljeva.⁴²

Detekcija bakterijskih antigena. U pneumonijama koje uzrokuje *L. pneumophila* i pneumokoknim pneumonijama s bakteriemijom u urinu (i respiratornim sekretima) mogu se detektirati specifični antigeni. Ovi brzi testovi osobito su važni za izbor antibiotika u bolesnika s teškim oblikom pneumonije.

Otkrivanje antigena u urinu vrlo je pouzdan dijagnostički postupak za legionarsku bolest (A3). Test je vrlo jednostavan za brzu izvedbu, a ima visoku osjetljivost (70 – 80%) i specifičnost (95 – 100%). Dokaz antigena *L. pneumophila*, serogrupa 1 u urinu najbrža je metoda za potvrdu ili isključenje legionarske bolesti. Mnogo je manja osjetljivost pri detekciji antigena iz respiratornih sekreta. Brzi test za dokaz antigena legionele u urinu indiciran je kod svih hospitalizi-

ranih bolesnika s teškom pneumonijom, odnosno pri inkubativnim epidemiološkim i kliničkim pokazateljima te pri neuspjehu liječenja pneumonije beta-laktamskim antibioticima.⁴³⁻⁴⁵

Otkrivanje pneumokoknog antigena u respiratornim sekretima nema dijagnostičko značenje (kolonizacija, kontaminacija), a dokaz antigena u urinu ima dijagnostičku vrijednost, ali je pozitivan samo u bolesnika s bakteremijom, odnosno u teškim pneumokoknim pneumonijama (B3). Test (imunokromatografija) indiciran je zato za hospitalizirane bolesnike s teškom pneumonijom, a prednost mu je u mogućnosti detekcije antigena i u bolesnika koji su liječeni antibioticima.^{46,47}

Serološka dijagnostika. Serološko testiranje za utvrđivanje atipičnih uzročnika pneumonije (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *L. pneumophila*, *C. burnetii*) korisna je dijagnostička etiološka metoda, međutim, nije praktična za svakodnevnu kliničku primjenu (A3). Osnovni nedostatak serološke dijagnostike jest predugo čekanje rezultata jer je potrebno testirati dva uzorka seruma, iz akutne i rekonvalescentne faze bolesti s razmakom od 2 do 3 tjedna. Zato se ova dijagnostika rabi samo za hospitalizirane bolesnike s posebnim kliničkim ili epidemiološkim indikacijama.^{9,12} Rabe se brojne serološke metode, danas najčešće imunofluorescencija (IFT) i ELISA-tehnika. Četverostruki porast (ili pad) titra IgG-protutijela (serokonverzija) sugeriira infekciju tim uzročnikom. Novije metode, koje otkrivaju protutijela klase IgM i IgG, daju pouzdanije nalaze jer imaju visoku specifičnost i osjetljivost. Tako je moguće i na osnovi testiranja samo jednog uzorka seruma, ako se otkriju IgM-protutijela, postaviti vjerojatnu etiološku dijagnozu pneumonije.⁴⁸

Molekularne metode. Molekularne tehnike, u prvom redu lančana reakcija polimerazom (engl. *polymerase chain reaction* – PCR) daju dragocjene dijagnostičke podatke za pojedine uzročnike (A3). Međutim, zbog specijaliziranosti opreme i osoblja te visokodiferenciranih postupaka nepristupačne su za svakodnevnu rutinsku dijagnostiku. PCR je uspješniji u detektiranju atipičnih uzročnika (mikoplazma, klamidija, legionela) i respiratornih virusa od drugih metoda. Za navedene uzročnike odgovarajući uzorci jesu obrisak, odnosno ispirak nazofarinksa, aspirat bronha ili iskašljaj, a za *S. pneumoniae* pozitivan nalaz u ovim uzorcima može biti rezultat kolonizacije, odnosno kliconoštva.^{9,12,49,50} Metoda PCR danas se vrlo često rabi za dijagnostiku virusa influence, a zbog brzine izvedbe dobiva se ključni podatak za rano protuvirusno liječenje influence (A3).^{51,52}

Invazivne dijagnostičke metode. Pribavljanje uzoraka za mikrobiološku obradu invazivnim metodama (bronhoskopska s bronhoalveolarnom lavezom – BAL, transbronhalna i transtorakalna aspiracijska biopsija) prakticira se poglavito u imunokompromitiranih bolesnika, ali i u tvrdokornim pneumonijama s neuspjehom liječenja iz opće populacije (*non-resolving pneumonia*), nakon iscrpljenja drugih dijagnostičkih postupaka (A3).⁵³ Zbog kontaminacije bakterijama iz gornjeg dijela dišnog sustava uzorak uzet bronhoskopski za mikrobiološku dijagnostiku nema osobitu prednost u odnosu prema aspiratu bronha ili iskašljaju. Specifičnost se poboljšava uporabom bronhoskopa s dvostrukim zaštitnim kateterom, postupkom bronhoalveolarne lavaže i kvantitativnim bakterijskim kulturama.^{2,3,9}

Opseg dijagnostičke obrade

Prema težini pneumonije, odnosno mjestu i načinu liječenja (ambulantno, bolnički odjel, JIL) te prema rezultatima liječenja i raspoloživim dijagnostičkim metodama, provodi

Tablica – Table 10. *Pneumonija u odraslih: dijagnostički postupci usklađeni prema težini bolesti i rezultatima liječenja / Pneumonia in adults: diagnostic procedures harmonized according to severity and the results of treatment*

Težina bolesti / Disease severity	RDG pluća / Chest X-ray	Laboratorijski nalazi / Laboratory tests	Iskašljaj ¹ / Sputum	Plinska ² analiza / Arterial blood gas	Hemo-kultura / Blood cultures	LP	Serološki testovi / Serologic tests	Invazivne metode / Invasive procedures	Napomena / Remarks
Laka – ambulantno liječenje / Mild - outpatient treatment	+	KKS / CBC; CRP							
Srednje teška – bolnički odjel / Moderate – ward hospitalization	+	Standardna bolnička obrada / Standard hospital tests	U bolesnika s produktivnim kašljem / In patients with productive cough	Kliničke indikacije (primjena kisika) / Clinical indications (oxygen treatment)	+	Epidemiološke i kliničke indikacije / Epidemiological and clinical indications	Epidemiološke indikacije / Epidemiological indications	Pri neuspjehu liječenja / If treatment failure	Po mogućnosti: – PCR za odabrane bolesnike i uzročnike – Antigen <i>S. pneumoniae</i> u urinu za teške pneumonije
Teška – JIL / Severe – ICU hospitalization	+	Standardno; prema potrebi i drugo / Standard; other if necessary	+	+	+	+	Epidemiološke indikacije / Epidemiological indications	Kliničke indikacije / Clinical indications	Imunokompromitirani: – dijagnostika tuberkuloze i gljivičnih infekcija / If possible: – PCR for selected patients and pathogens
Neuspjeh liječenja / Treatment failure	+	Standardno; prema potrebi i drugo / Standard; other if necessary	+	+	+	+	+	+	– <i>S. pneumoniae</i> urinae antigen test for severe pneumonia
Imunokompromitirani / Immunocompromised	+	Standardno; prema potrebi i drugo / Standard; other if necessary	+	+	+	+	+	+	Imunokompromitirani: – detekcija tuberculoze i fungal infections

+Pretraga je potrebna / Finding test necessary; ¹Mikrobiološki se obrađuje samo iskašljaj koji zadovoljava kriterije kakvoće (> 25 neutrofila i < 10 epitelnih stanica u vidnom polju pod malim povećanjem) / Only sputum that meets the quality criteria should be microbiologically processed (> 25 polymorphonuclear leucocytes and < 10 epithelial cells per low power field); ²Acido-bazični status (plinska analiza) ili oksimetrija / Arterial blood gas or pulse oximetry; Standardna bolnička obrada: KKS (kompletna krvna slika), SE (sedimentacija), CRP (C-reaktivni protein), GUK (glukoza u krvi), ureja, kreatinin, urin, elektroliti, hepatogram, EKG (elektrokardiogram) / Standard hospital tests: CBC (complete blood count), SE (sedimentation rate), CRP (C-reactive protein), BG (blood glucose), urea, creatinine, urine, electrolytes, liver tests, ECG (electrocardiogram); RDG – rendgenska slika pluća / chest X-ray; LP – Antigen *Legionelle pneumophila* u urinu / *Legionella pneumophila* urin antigen test; PCR – lančana reakcija polimeraze / Polymerase chain reaction; JIL – jedinica intenzivnog liječenja; ICU – intensive care unit

se racionalna i svrhovita dijagnostička obrada bolesnika s pneumonijom (tablica 10.).^{2,3,9,12}

U bolesnika s lakim oblikom bolesti koji se liječe ambulantno, redovito, ne provodi se mikrobiološka dijagnostika (eventualno uzeti iskašljaj u kroničnih plućnih bolesnika) niti se određuju biomarkeri (CRP) (A1), jer je empirijsko liječenje gotovo uvijek uspješno (tablica 10.). U jednom istraživanju sa 700 pneumonija liječenih ambulantno samo 1% bolesnika hospitalizirano je zbog neuspješnog liječenja.⁵⁴ Kod neuspjeha liječenja bolesnici se upućuju u bolnicu.^{9,10,12}

Većina hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom također se liječi empirijski bez dokazanog uzročnika. Jedna velika serija sa 17.340 hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom u SAD-u pokazuje da je etiološka dijagnoza (dokaz uzročnika) postavljena samo u 7,6% bolesnika.⁵⁵ Unatoč kompliciranom postupku etiološke dijagnostike u hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom treba pokušati utvrditi uzročnika, vodeći računa da se prema stvarnoj težini bolesti određuje i opseg mikrobiološke obrade i liječenja. Radi razjašnjenja etiologije pneumonije treba prije započinjanja liječenja antibioticima učiniti (A3):

- hemokulture – 2 seta (aerobno i anaerobno)
- iskašljaj (ako bolesnik ima produktivan kašalj) – razmaz obojen po Gramu, kultura i antibiogram za izolirane bakterije
- pleuralni izljev (ako je prisutan u većoj količini) – razmaz punktata obojen po Gramu, kultura i antibiogram za izolirane bakterije
- klinička sumnja na legionarsku bolest – urin za detekciju antigena
- klinička dijagnoza atipične pneumonije – serološke pretrage za atipične uzročnike, po mogućnosti i uzorak za PCR
- klinička sumnja na influencu – uzorak za PCR.

U bolesnika s teškim oblikom pneumonije koji se liječe u JIL-u treba učiniti sve navedene dijagnostičke postupke, uz pribavljanje uzoraka aspiracijom traheje, bronhoskopski, odnosno BAL-om. Korisnim dijagnostičkim postupkom smatra se i detekcija pneumokoknog antigena u urinu, odnosno pleuralnom izljevu te svakako testiranje na HIV.⁹

Liječenje

Uvodne napomene o liječenju pneumonija

Osnovna pitanja i odgovori pri zbrinjavanju pneumonija jesu: a) ima li bolesnik pneumoniju, b) gdje će se liječiti, c) koji je najvjerojatniji uzročnik te d) koji antibiotik valja primijeniti? A praktične odgovore daju: a) rendgenska slika pluća, b) procjena težine bolesti, c) kliničko razvrstavanje pneumonija i prepoznavanje najvjerojatnijeg uzročnika i d) empirijski izbor antibiotika.

Ako je poznat uzročni mikroorganizam, vrlo je lako ordinirati odgovarajući antibiotik (tablica 11.). No, on gotovo nikada nije poznat na početku bolesti, a liječenje pneumonija treba započeti odmah pri postavljanju kliničke dijagnoze pa je inicijalno antimikrobno liječenje gotovo uvijek empirijsko. Izbor antibiotika ovisi o najvjerojatnijem uzročniku i okolnostima pod kojima je pneumonija nastala, a zasniva se na procjeni težine bolesti, odnosno mjestu liječenja.

Izbor antibiotika u liječenju pneumonija komplicira se sve učestalijom pojavom rezistencije bakterija (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) na penicilin i druge beta-laktamske antibiotike i makrolide te neúčinkovitošću beta-laktamskih antibiotika u liječenju atipičnih pneumonija.^{9,56} Na uzročnike atipičnih pneumonija djeluju antibiotici koji dobro pro-

diru u stanicu i sprječavaju sintezu nukleinskih kiselina, a to su makrolidi, tetraciklini i fluorokinoloni.^{2,9,28}

Simptomatsko liječenje i suportivne mjere

Za sve bolesnike s pneumonijom važne simptomatske mjere jesu: mirovanje (barem dok je povišena tjelesna temperatura), dobra hidracija (uzimanje dovoljne količine tekućine na usta ili primjenom infuzija), snižavanje tjelesne temperature te smirivanje boli i kašlja. Paracetamol je osnovni antipiretik i analgetik, a mogu se rabiti i nesteroidni protuupalni lijekovi (ibuprofen).

Supportivne mjere i postupci u hospitaliziranih bolesnika uključuju brižno praćenje svih vitalnih funkcija (frekvencija disanja, zasićenost arterijske krvi kisikom, krvni tlak, puls, diureza, stanje svijesti), a nepravilnosti se korigiraju primjenom kisika (uključujući i neinvazivnu te strojnu mehaničku respiraciju), toaletom dišnih putova, pažljivim balansom unosa i izlučivanja tekućine i elektrolita, prevencijom tromboembolije te energičnim liječenjem kroničnih bolesti (dijabetes, KOPB, astma, srčana dekompenzacija, fibrilacija atrijske, zatajenje bubrega).⁹ Hospitalizirane bolesnike s pneumonijom treba što prije poticati na ustajanje iz kreveta, odnosno mobilnost (A3).⁵⁷ Redovito, u liječenju pneumonija ne upotrebljavaju se glukokortikoidi (A3).⁵⁸

Antimikrobno liječenje pneumonija

Izbor antibiotika

Pri inicijalnom, empirijskom liječenju pneumonija izbor antibiotika zasniva se na:

- kliničkoj prezentaciji bolesti, dobi bolesnika i saznanjima o kroničnim bolestima i čimbenicima rizika (stupanj težine) te epidemiološkim podacima
- najvjerojatnijem uzročniku pneumonije
- općoj, regionalnoj i lokalnoj rezistenciji bakterija na antibiotike
- dostupnosti, farmakokinetici, podnošljivosti te prikladnosti primjene antibiotika
- cijeni antibiotika.

Prvi i alternativni izbor antibiotika za najčešće uzročnike pneumonije prikazan je na tablici 11. Ako nema kontraindikacija kod bolesnika, primjenjuje se antibiotik prvog izbora, a ako postoje kontraindikacije (alergija, oštećenje jetre ili bubrega, trudnoća) te podatci o rezistenciji bakterija, odbire se alternativni antibiotik (C2).^{9,59}

Rezistencija bakterija na antibiotike

U svijetu se bilježi stalni porast rezistencije *S. pneumoniae* na penicilin i druge beta-laktamske antibiotike te makrolide.^{9,10} Prema podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, u nas rezistencija pneumokoka na penicilin ne pokazuje daljnji uzlazni trend. Sada se registrira samo 2% visokorezistentnih (MIK > 2,0 mg/L) te oko 30% umjereno rezistentnih sojeva. Zato u liječenju pneumonija, za razliku od infekcija središnjega živčanog sustava, treba rabiti penicilinske antibiotike (B3).^{60,61}

Porast rezistencije *S. pneumoniae* na makrolide u mnogim područjima svijeta danas čini ovu skupinu antibiotika vrlo upitnom u liječenju pneumonija.⁸ U nas je rezistencija pneumokoka na makrolide 2008. godine dosegla stopu od 40%, a sada iznosi 37%.⁶⁰ Zato monoterapijsku primjenu makrolida treba ograničiti samo na liječenje atipičnih pneumonija u bolesnika s lakim oblikom bolesti (C3).^{2,9,56,62}

U svakodnevnoj kliničkoj praksi pneumonije se liječe poglavito empirijski, bez dokazanog uzročnika i testiranja

Tablica 11. *Izbor antibiotika pri liječenju pojedinih uzročnika pneumonija iz opće populacije*
 Table 11. *Recommended antimicrobial therapy for community acquired pneumonia in adults caused by specific pathogens*

Uzročnik / Pathogen	Antibiotici – prvi izbor / First line antibiotics	Antibiotici – alternativni izbor / Alternative antibiotics
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – osjetljiv na penicilin / penicillin sensitive (MIK < 2 mg/L)	penicilin G, amoksicilin / penicillin G, amoxicillin	ko-amoksiklav, 2. i 3. generacija cefalosporina ¹ , makrolidi ² / amoxicillin-clavulanate, 2nd and 3rd generation cephalosporins ¹ , macrolide ²
– otporan na penicilin / penicillin resistant (MIK > 2 mg/L)	ceftriakson / ceftriaxone	levofloksacin, moksifloksacin, vankomicin / levofloxacin, moxifloxacin, vancomycin
<i>Haemophilus influenzae</i>	amoksicilin / amoxicillin	ko-amoksiklav, 2. i 3. generacija cefalosporina ¹ , makrolidi ² , levofloksacin, moksifloksacin / amoxicillin-clavulanate, 2nd and 3rd generation cephalosporins ¹ , macrolide ² , levofloxacin, moxifloxacin
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ko-amoksiklav / amoxicillin-clavulanate	2. i 3. generacija cefalosporina ¹ , levofloksacin, moksifloksacin / 2nd and 3rd generation cephalosporins ¹ , levofloxacin, moxifloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> – osjetljiv na meticilin / methicillin sensitive	kloksacilin, flukloksacilin / cloxacillin, flucloxacillin	cefazolin, klindamicin / cefazolin, clindamycin
– otporan na meticilin / methicillin resistant (MRSA)	vankomicin / vancomycin	linezolid
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	piperacilin-tazobaktam + ciprofloksacin / piperacillin-tazobactam + ciprofloxacin	cefepim, karbapenemi ³ , aminoglikozidi ⁴ / cefepime, carbapenems ³ , aminoglycoside ⁴
Gram-negativne enterobakterije / Gram-negative enterobacteriae	ko-amoksiklav, ceftriakson / amoxicillin-clavulanate, ceftriaxone	ciprofloksacin, karbapenemi ³ aminoglikozidi ⁴ / ciprofloxacin, carbapenems ³ aminoglycoside ⁴
Anaerobne bakterije (aspiracija) / Anaerobes (aspiration)	ko-amoksiklav, metronidazole / amoxicillin-clavulanate, metronidazole	klindamicin, karbapenemi ³ / clindamycin, carbapenems ³
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	makrolidi ² / macrolide ²	doksiciklin, levofloksacin, moksifloksacin / doxycycline, levofloxacin, moxifloxacin
<i>Legionella pneumophila</i>	levofloksacin, moksifloksacin, makrolidi ² / levofloxacin, moxifloxacin, macrolide ²	doksiciklin, rifampicin / doxycycline, rifampicin
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	makrolidi ² / macrolide ²	doksiciklin, levofloksacin, moksifloksacin / doxycycline, levofloxacin, moxifloxacin
<i>Coxiella burnetii</i>	doksiciklin / doxycycline	makrolidi ² , levofloksacin, moksifloksacin macrolide ² , levofloxacin, moxifloxacin
Virusi influence / Influenza viruses	oseltamivir	zanamivir

MRSA – *S. aureus* otporan na meticilin / methicillin-resistant *S. aureus*; ¹Cefuroksim, cefuroksim aksetil, ceftriakson, cefiksim, cefepodoksime / Cefuroxime, cefuroxime axetil, ceftriaxone, cefixime, cefepodoxime; ²Novi makrolidi – azitromicin, klaritromicin / New macrolides – azithromycin, clarithromycin; ³Imipenem, meropenem, ertapenem; ⁴Gentamicin, amikacin

njegove osjetljivosti na antibiotike. No, poznato je u kojim se kliničkim, epidemiološkim i socijalnim situacijama češće pojavljuju rezistentni sojevi *S. pneumoniae* na beta-laktamske i druge antibiotike (tablica 12.) pa u tih bolesnika treba akceptirati tu vjerojatnost.^{2,8,9,56,61,63}

Rezistencija *H. influenzae* na amoksicilin u nas sada iznosi oko 17%⁶⁰ pa iako nije veći klinički problem, u empirijskom liječenju pneumonija uz amoksicilin se može rabiti i amoksicilin s klavulanskom kiselinom. Izvan bolnice stečeni *S. aureus*, rezistentan na meticilin (MRSA) u nas se kao uzročnik pneumonije ne pojavljuje.⁶⁰

Atipični (intraćelularni) uzročnici pneumonija (mikoplazma, klamidije, legionele, rikecija – *Coxiella burnetii*) nisu osjetljivi na beta-laktamske antibiotike, a rezistencija prema odgovarajućim skupinama antibiotika (makrolidi, tetraciklini, kinoloni) susreće se izuzetno rijetko pa se ne bilježi klinički neuspjeh liječenja.^{13,56}

Liječenje pneumonija prema procijenjenoj težini bolesti

Nakon postavljanja kliničke dijagnoze pneumonije na osnovi težine bolesti određuju se mjesto liječenja i opseg dijagnostičke obrade, a zatim se najčešće odmah, empirijski započinje liječenje antibioticima (tablica 13).

Liječenje ambulantnih bolesnika. Bolesnici s lakim oblikom bolesti (PSI: I – II; CURB-65: 0 – 1), redovito mlađi od 65 godina i bez kroničnih bolesti i drugih čimbenika rizika

Tablica 12. *Rizični čimbenici nastanka rezistencije S. pneumoniae u odraslih*

Table 12. *Risk factors of resistance of S. pneumoniae in adults*

Stariji od 65 godina / Age > 65 years
Primjena antibiotika u prethodna tri mjeseca / Antibiotic consumption within previous 3 months
Hospitalizacija (u prethodnih mjesec dana) / Hospitalization within previous 1 month
Alkoholizam / Alcoholism
Teže kronične bolesti / Severe chronic diseases
Imunokompromitirani bolesnici / Immunosuppression
Smještaj u gerijatrijskim ustanovama i domovima za umirovljenike / Living in a geriatric or other long term care facility
Kontakt s djecom koja polaze vrtiće i druge ustanove / Exposure to child in day care

liječe se ambulantno (bez mikrobiološke obrade) peroralnom primjenom antibiotika (A3).^{2,8,56} Zbog racionalnog antimikrobnog liječenja treba na temelju kliničke prezentacije razvrstati pneumoniju u skupinu bakterijskih odnosno atipičnih (tablice 3. i 4.). Prvi izbor za liječenje bakterijskih pneumonija jest amoksicilin (3 × 500 – 1000 mg, 7 – 10 dana), a atipičnih azitromicin (1 × 500 mg, 3 dana) odnosno klaritromicin (2 × 500 mg, 10 dana) ili doksiciklin (2 × 100 mg, 10 dana) (tablica 13.) (C3). Pri sumnji na Q-groznicu najbolje je ordinirati doksiciklin (B3).⁵⁶

Kada se ambulantno liječe stariji bolesnici i mlađi s kroničnim bolestima, treba znati da je u njih uz *S. pneumoniae*

Tablica 13. Liječenje pneumonija u odraslih (preuređeno prema smjernicama ERS/ESCMID-a)⁸
 Table 13. Treatment of pneumonia in adults (adapted from ERS/ESCMID Guidelines⁸)

Klinička prezentacija / Clinical presentation	Prvi izbor / First choice		Alternativa / Alternative	
	Antibiotik / Antibiotic	Doza / Dose		
Laka pneumonija (ambulantno liječenje) / Mild pneumonia (Outpatient treatment)	Bakterijska / Bacterial	Amoksicilin / amoxicillin	3 × 500 – 1000 mg, po. / 7 – 10 dana / days	ko-amoksiklav / amoxicillin-clavulanate, 2 × 1 g, po. cefuroksim aksetil / cefuroxime axetil, 2 × 500 mg, po. cefpodoksim / cefpodoxime, 2 × 200 mg, po. levofloksacin / levofloxacin, 1 × 500 mg, po. moksifloksacin / moxifloxacin, 1 × 400 mg, po.
	Atipična / Atypical	Azitromicin / azithromycin	1 × 500 mg, po. / 3 dana / days	klaritromicin / clarithromycin, 2 × 500 mg, po. doksiciklin / doxycycline, 2 × 100 mg, po.
Srednje teška pneumonija (bolničko liječenje) / Moderate pneumonia (Ward hospitalization)		ko-amoksiklav / amoxicillin-clavulanate	3 × 1,2 g, iv. / 7–10 dana / days*	penicilin G / penicillin G, 4 × 2.000.000 i.j., iv. ceftriakson / ceftriaxone, 1 × 2 g, iv. ⁴ levofloksacin / levofloxacin, 1 – 2 × 500 mg, iv. [§] moksifloksacin / moxifloxacin, 1 × 400 mg, iv. [§]
		+/- azitromicin / azithromycin	1 × 500 mg, iv. / 5–7 dana / days [†]	
Teška pneumonija (liječenje u JIL-u) / Severe pneumonia (ICU hospitalization)		ko-amoksiklav / amoxicillin-clavulanate	3 × 1,2 g, iv. / 10 – 14 dana / days	ceftrikson + azitromicin / ceftroxone + azithromycin levofloksacin / levofloxacin, 1 – 2 × 500 mg, iv. moksifloksacin / moxifloxacin, 1 × 400 mg, iv.
		+ Azitromicin / azithromycin	1 × 500 mg, iv. / 5–7 dana / days	
Teška pneumonija s rizikom od <i>P. aeruginosa</i> / Severe pneumonia with risk for <i>P. aeruginosa</i>		Piperacilin-tazobaktam / piperacillin-tazobactam	3 × 4,5 g, iv. / 10 – 14 dana / days	cefepim / cefepime, 3 × 1–2 g, iv. imipenem, 3 × 1 g, iv. meropenem, 3 × 1 g, iv.
		+ ciprofloksacin / ciprofloxacin	2 × 400 mg, iv. / 10 – 14 dana / days	

ERS – Europsko društvo za respiratorne bolesti / European Respiratory Society, ESCMID – Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti / European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, JIL – jedinica intenzivnog liječenja / intensive care unit, po. – peroralna primjena / oral route, iv. – intravenska primjena / intravenous route, i.j. – internacionalna jedinica / international unit; +/-Primjena azitromicina u kombinaciji s beta-laktamskim antibiotikom u bolesnika s pridruženim težim kroničnim bolestima / Azithromycin in combination with beta-lactam antibiotic in patients with comorbidities; +Obvezatna kombinacija antibiotika / obligatory combination of antibiotics; *Nakon normalizacije stanja bolesnika prijelaz na po. primjenu ko-amoksicilina (2 × 1 g) / Switch to peroral amoxicillin-clavulanate after improvement of patients condition (2 × 1 g); †Nakon normalizacije stanja bolesnika prijelaz na po. primjenu azitromicina (1 × 500 mg) / Switch to peroral azithromycin after improvement of patients condition (1 × 500 mg); ⁴Nakon normalizacije stanja bolesnika prijelaz na po. primjenu cefuroksim aksetila (2 × 500 mg) ili cefpodoksima (2 × 200 mg) / Switch to peroral cefuroxime axetil after improvement of patients condition (2 × 500 mg) or cefpodoxime (2 × 200 mg); [§]Nakon normalizacije stanja bolesnika prijelaz na po. primjenu levofloksacina (1 – 2 × 500 mg), odnosno moksifloksacina (1 × 400 mg) / Switch to peroral levofloxacin after improvement of patients condition (1 – 2 × 500 mg), or moxifloxacin (1 × 400 mg)

nerijetko i *H. influenzae* uzročnik pneumonije. Tada se može ordinirati peroralni oblik ko-amoksiklava (2 × 1 g) tijekom 10 dana, a alternativa mogu biti cefalosporini (cefuroksim aksetil, cefpodoksim) te katkad respiratorni fluorokinoloni (levofloksacin, moksifloksacin) (B3).^{2,8,9}

Ako 72 sata nakon početka liječenja amoksicilinom (beta-laktamskim antibiotikom) ne dođe do poboljšanja, odnosno normalizacije temperature, treba beta-laktamski antibiotik zamijeniti makrolidom ili doksiciklinom, jer je najčešće riječ o atipičnoj pneumoniji (A3).^{2,8,56} Pri neuspjehu liječenja i/ili pogoršanju kliničke slike bolesti tijekom liječenja bolesnika treba uputiti na bolničko liječenje.

Pri ambulantnom liječenju pneumonija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ne primjenjuju se antitusici, ekspektoransi, mukolitici, bronhodilatatori, antihistaminici ili inhalacijski glukokortikoidi (A1).^{9,58,64}

Liječenje pneumonija na bolničkom odjelu. Bolesnici sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti (PSI: III – IV; CURB-65: 2) hospitaliziraju se i inicijalno empirijski liječe parenteralnom primjenom antibiotika. Treba ordinirati beta-laktamski antibiotik (penicilin G, ko-amoksicilin, ceftriakson) koji se prema kliničkoj prosudbi kombinira s makrolidom (azitromicin).^{2,8,9,56} Postoje dokazi da je uspješnije liječenje srednje teških i teških pneumonija (manja smrtnost, manji broj komplikacija, kraći boravak u bolnici) kombinacijom beta-laktamskog antibiotika i makrolida ili monoterapijskom primjenom fluorokinolona, u usporedbi s monoterapijskom primjenom beta-laktamskih antibiotika (A2). Hipoteze za ovu tvrdnju temelje se na antiinflamacijskom i imunomodulacijskom učinku makrolida i fluorokinolona, istodobnim dvojnim infekcijama (bakterije i atipični uzročnici) i sinergističkom djelovanju antibiotika.⁶⁵

Dodatak makrolida opravdan je pri epidemiološkoj (ili kliničkoj) sumnji na atipične uzročnike i kod bolesnika s

težim kroničnim bolestima.^{9,56} Također, prema kliničkim i epidemiološkim indikacijama, treba napraviti brzi test za otkrivanje antigena legionele u urinu. Ako je test pozitivan, ordinira se samo odgovarajući antibiotik za legionarsku bolest (respiratorni fluorokinolon ili azitromicin).^{2,9}

Liječenje respiratornim fluorokinolonom (levofloksacin, moksifloksacin) jednako je učinkovito kao kombinacija beta-laktamskog antibiotika s makrolidom (A1), a osobito je preporučljivo ako postoje rizični čimbenici bakterijske rezistencije ili alergija na beta-laktamske antibiotike i kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Time je istodobno ordiniran vrlo učinkovit antibiotik za legionarsku bolest.^{2,9,66}

U nas se bolesnici s lakim oblikom pneumonije često hospitaliziraju. Pri liječenju u bolnici treba postupiti prema stvarnom kriteriju težine bolesti i liječiti ih kao ambulantne bolesnike (A3).

Liječenje pneumonija u JIL-u. Vrlo teške pneumonije (PSI: V; CURB-65: 3 – 5) liječe se u jedinicama intenzivne skrbi. Retrospektivnim i prospektivnim istraživanjima potvrđeno je da se u bolesnika liječenih u JIL-u kombinacijom beta-laktamskog antibiotika i makrolida (ili fluorokinolona) smanjuje smrtnost, u odnosu prema monoterapijskoj primjeni beta-laktamskih antibiotika. Zato se standardnim liječenjem pneumonija u JIL-u smatra kombinacija beta-laktamskog antibiotika (ko-amoksiklav, ceftriakson) i makrolida odnosno fluorokinolona (A1).^{2,8,67}

U svih bolesnika s pneumonijom u JIL-u treba odmah napraviti brzi test za otkrivanje antigena legionele u urinu i klinički procijeniti rizične čimbenike za infekciju pseudomonasom (A2). Ako je test na legionelu pozitivan, ordinira se samo odgovarajući antibiotik za legionarsku bolest (respiratorni fluorokinolon ili azitromicin). Negativan nalaz testa ne isključuje primjenu makrolida odnosno fluorokinolona.^{2,8,9,56}

U bolesnika s opravdanom sumnjom ili dokazom *Pseudomonas aeruginosa* liječenje se provodi antipseudomonasnim antibioticima, redovito kombinacijom antibiotika iz dvije različite skupine, odnosno beta-laktamskim antibiotikom (piperacilin-tazobaktam, ceftazidim, cefepim) u kombinaciji s ciprofloksacinom ili karbapenemom (imipenem, meropenem) (B3).^{2,8,9} Valja istaknuti da respiratorni fluorokinoloni nemaju dobar učinak na pseudomonas.

P. aeruginosa nije redovit uzročnik pneumonija koje se stječu izvan bolnice. No, nerijetko je uzročnikom teških pneumonija u starijih bolesnika s teškim oblikom KOPB-a i bronhiektazijama, koji se često liječe antibioticima, pogotovo ako su prethodno bili hospitalizirani ili su smješteni u gerijatrijskim ustanovama (engl. *health care associated pneumonia*).^{9,68}

U većine bolesnika liječenih u JIL-u ne stječu se uvjeti za rani prijelaz s parenteralne na peroralnu primjenu antibiotika, a liječenje često treba provoditi 2 – 3 tjedna.⁹

Antimikrobno liječenje posebnih uzročnika pneumonije

Liječenje aspiracijske pneumonije. Aspiracijska pneumonija pojavljuje se poglavito u bolesnika s otežanim aktom gutanja, poremećenom svijesti i drugim rizičnim čimbenicima za aspiraciju, a klinička sumnja potvrđuje se rendgenskom slikom pluća (C3).^{69,70} Liječenje aspiracijske pneumonije započinje se empirijski antibioticima s dobrim djelovanjem na anaerobne bakterije respektirajući i čestu mogućnost miješanih infekcija s aerobnim bakterijama, osobito pri rendgenskoj prezentaciji nekrotizirajuće pneumonije ili plućnog apscesa.^{9,69}

Na anaerobne bakterije dobro djeluju amoksicilin s klavulanskom kiselinom te klindamicin, metronidazol, potom moksifloksacin i karbapenemi. Budući da se bolesnici s aspiracijskom pneumonijom poglavito liječe u bolnici, preporučuje se intravenska primjena amoksicilina s klavulanskom kiselinom (3 × 1,2 g), s klindamicinom (3 × 900 mg) ili bez njega odnosno alternativno moksifloksacin (1 × 400 mg) ili metronidazol (3 × 500 mg) (tablica 11.) (B2). Liječenje aspiracijske pneumonije traje najmanje 10 dana, češće dva ili čak tri tjedna.^{9,69}

Liječenje pneumonije koju uzrokuje *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* nije uobičajeni uzročnik pneumonija u bolesnika iz opće populacije, dapače, pojavljuje se vrlo rijetko, i to poglavito u sklopu stafilokokne sepsa. Zato pri inicijalnom empirijskom liječenju pneumonija u bolnici ne treba ordinirati antistafilokokni antibiotik. Pri mikrobiološkom dokazu antibiotik izbora za stafilokoknu pneumoniju jest antistafilokokni penicilin (kloksacilin, flukloksacilin) u intravenskoj primjeni (4 × 2,0 g), a alternativno se mogu rabiti cefazolin, klindamicin i vankomicin (tablica 11.) (B3).^{2,9} *S. aureus* rezistentan na meticilin (MRSA) u nas (za razliku od SAD-a) ne uzrokuje pneumonije koje se stječu izvan bolnice. No, stečen u bolnici ili drugim ustanovama, mora se liječiti vankomicinom (2 × 1 g) odnosno linezolidom (2 × 600 mg) (B3).⁹

Liječenje legionarske bolesti. Legionarska bolest u nas se redovito pojavljuje kao izvanbolnički stečena, najčešće srednje teška pneumonija koja nalaže bolničko liječenje. U liječenju legionarske bolesti ključno mjesto imaju brzo postavljanje dijagnoze i primjena odgovarajućeg antibiotika (B2).⁵⁶ Jednostavan, brz test za dokaz antigena legionele u urinu zadovoljava kliničku prosudbu i uspješno liječenje. Ako je test pozitivan, ordinira se samo odgovarajući antibiotik za legionarsku bolest.^{2,9} Pri ranoj primjeni fluorokinolona, makrolida, pa i doksiciklina (tablica 11.) postižu se

vrlo dobri rezultati. Do sada nema provedenih prospektivnih, kontroliranih kliničkih istraživanja o usporedbi učinkovitosti makrolida i fluorokinolona. No, najnovija istraživanja prednost daju respiratornim fluorokinolonima. Danas se smatra da nekomplikirani oblik bolesti ne treba liječiti dulje od 10 dana (B2).⁷¹

Liječenje primarne virusne pneumonije u influenci. Inhibitori neuraminidaze (oseltamivir, zanamivir), primijenjeni u prvih 48 sati od početka simptoma influence, mogu skratiti trajanje bolesti i spriječiti neke komplikacije.^{72,73} Bolesnike s kliničkom dijagnozom primarne virusne pneumonije treba liječiti inhibitorom neuraminidaze ne čekajući laboratorijsku potvrdu virusa influence ako nije prošlo više od 48 sati od početka bolesti (A1). Primjena nakon 48 sati nema opravdanja osim, čini se, za najteže bolesnike koji se hospitaliziraju u JIL-u (C2).^{9,72} Oseltamivir se primjenjuje peroralno, 2 × 75 mg, tijekom pet dana. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega i u dijaliziranih preporučuje se inhalacijska primjena zanamivira.⁹ U nas nije registriran inhibitor neuraminidaze za intravensku primjenu.

Prva doza antibiotika

Vrlo je važno što prije nakon postavljanja kliničke dijagnoze pneumonije započeti liječenje antibiotikom jer se u hospitaliziranih bolesnika s teškim oblikom bolesti pokazalo da je to jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika. Liječenje započeto do 4 sata nakon prijma u bolnicu smanjuje smrtnost i duljinu hospitalizacije.⁷⁴⁻⁷⁶ Aktualne američke smjernice, međutim, ne propisuju točno vrijeme, nego preporučuju primjenu antibiotika što je prije moguće nakon postavljanja kliničke dijagnoze pneumonije.² Druge smjernice uglavnom preporučuju primjenu prve doze antibiotika do 4 sata nakon hospitalizacije na odjelu te do jedan sat nakon prijma u JIL.^{8,9} Takva je i naša preporuka (B2).

Prijelaz s intravenske primjene na oralnu primjenu antibiotika

Danas je općeprihvaćena praksa da se liječenje pneumonija započinje u bolnici parenteralnom primjenom antibiotika, a nakon stabilizacije stanja bolesnika (tablica 14.) prelazi se na peroralnu primjenu. Ovakav postupak sekvencijskog liječenja (engl. *switch therapy*) omogućuje bitno skraćivanje hospitalizacije i smanjenje troškova liječenja.^{2,8,9,77} Peroralno liječenje nastavlja se istim antibiotikom ili antibiotikom iz iste skupine (A2).⁵⁶

Oko dvije trećine hospitaliziranih bolesnika stječe uvjete za prijelaz s intravenske primjene na oralnu primjenu antibiotika 48 do 96 sati nakon početka liječenja.^{77,78} Odluka se donosi na temelju kliničkih pokazatelja, a najvažniji su normalizacija tjelesne temperature uz stabilizaciju vitalnih funkcija. Nakon prijelaza na peroralno liječenje većina se bolesnika može otpustiti iz bolnice (B2).⁷⁸⁻⁸¹ Ovakva primjena antibiotika vrlo rijetko se može provesti u bolesnika s teškim oblikom pneumonije (hospitalizirani u JIL-u), a za

Tablica 14. Pokazatelji kliničke stabilnosti bolesnika s pneumonijom
Table 14. Indicators of clinical stability of patients with pneumonia

Normalizacija tjelesne temperature / Normalization of body temperature ($\leq 37,5$ °C)
Srčana frekvencija / Heart rate < 100 /min
Respiratorna frekvencija / Respiratory rate < 24 /min
Sistolčki tlak / Systolic blood pressure > 90 mmHg
Saturacija kisikom / Oxygen saturation $> 90\%$ ili/or $pO_2 > 60$ mmHg
Nepostojanje zapreka u probavnom sustavu / Ability to maintain oral intake
Normalno psihičko stanje bolesnika / Normal mental status of patient

neke uzročnike (*P. aeruginosa*, *S. aureus*) ne raspoložemo antibioticima za peroralnu primjenu.^{9,56}

Duljina liječenja antibioticima

Osim teškoća pri empirijskom izboru antibiotika, u liječenju pneumonija nije točno određena duljina primjene antibiotika. Uobičajeno, pneumonije bez komplikacija i bez težih pridruženih kroničnih bolesti liječe se 7 – 10 dana (B2). Zbog posebnih farmakokinetičkih osobina liječenje azitromicinom traje kraće (svega tri dana) (A3). U liječenju atipičnih pneumonija danas se primjenjuju isti kriteriji, a uglavnom su napuštene prijašnje preporuke o potrebi liječenja atipičnih uzročnika 2 do 3 tjedna.^{2,9,56} Načelno, zapaža se trend skraćivanja liječenja pneumonija antibioticima.^{82,83} Iako nema posebnih kliničkih istraživanja, jedna meta-analiza 15 randomiziranih istraživanja s gotovo 2800 bolesnika pokazala je jednak klinički ishod pri kraćem ili duljem liječenju pneumonija od sedam dana.⁸⁴

Prema američkim smjernicama, antibiotik treba ordinirati još najmanje 2 – 3 dana nakon što bolesnik postane afebrilan i klinički stabilan. Pri tome se prihvaća najkraće liječenje od pet dana, uobičajeno sedam dana, a odnosi se na bolesnike s vrlo dobrim kliničkim odgovorom na liječenje, odnosno one koji postanu afebrilni 2 – 3 dana nakon početka liječenja. Dulje liječenje potrebno je pri neadekvatnom inicijalnom izboru antibiotika, u bolesnika s komplikacijama (opsežniji pleuralni izljev, empijem, nekrotizirajuća pneumonija, bakteremija), u starijih bolesnika s kroničnim bolestima i oštećenom imunošću, kao i za posebne uzročnike (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) (C3).^{2,9}

Naša je načelna preporuka da se ambulantno bakterijske pneumonije liječe peroralnim beta-laktamskim antibiotikom sedam dana, a atipične azitromicinom tri dana odnosno klaritromicinom 7 – 10 dana te vibramicinom 10 dana. Hospitalizirane bolesnike treba liječiti 7 – 10 dana, a teške pneumonije (hospitalizirani u JIL-u) i do 14 dana. Legionarsku bolest i druge atipične pneumonije ne treba liječiti dulje od 10 dana (B3).⁵⁶

Procjena uspješnosti liječenja

U svakodnevnoj kliničkoj praksi uspjeh liječenja pneumonije procjenjuje se na temelju normalizacije tjelesne temperature uz stabilizaciju kliničkog stanja te potpune ili djelomične regresije infiltrata na rendgenskoj slici pluća. Antimikrobno liječenje smatra se učinkovitim ako bolesnik postane afebrilan u 48 – 72 ili najdulje 96 sati od početka primjene antibiotika. Ako do tada ne nastupi kliničko poboljšanje, inicijalnu terapiju treba korigirati prema raspoloživim pokazateljima (rezultati mikrobioloških pretraga, klinički pokazatelji, komplikacije, kontrolni laboratorijski i radiološki nalazi) i, prema potrebi, proširiti obradu invazivnim metodama.^{2,9,56} Kliničko poboljšanje redovito prati i smanjenje vrijednosti CRP-a pa ga obično treba kontrolirati 3 – 4 dana nakon početka liječenja, a pri pojavi komplikacija i neuspjehu liječenja i prije i češće (B2).^{20,85}

Radiološko poboljšanje obično uslijedi nakon kliničkoga. U bolesnika s vrlo dobrim i dobrim kliničkim odgovorom ne treba nikada u prvom tjednu liječenja ponavljati rendgensko slikanje pluća. Samo pri neuspjehu liječenja ili klinički registriranim komplikacijama treba prije i češće rendgenski pratiti dinamiku plućnih promjena te, prema potrebi, učiniti i CT prsnog koša (B2).^{2,9}

Nadzor, postupci i praćenje bolesnika

Težina i ishod pneumonije ovise o brojnim čimbenicima, najviše o životnoj dobi i pridruženim kroničnim bolestima,

a potom o kliničkoj prezentaciji same pneumonije, vrsti i virulenciji uzročnika te odgovarajućem liječenju. U dijela bolesnika nakon liječenja pneumonije kraće ili dulje vrijeme zaostaju umor, kašalj, pritisak u prsištu ili mučnina. U pneumonijama uzrokovanim atipičnim uzročnicima (osobito u legionarskoj bolesti i Q-vrućici) nerijetko se pojavljuje oštećenje jetre mjereno nekoliko puta povišenim vrijednostima aminotransferaza, a normalizacija obično uslijedi za 4 – 6 tjedana ili prije.^{9,10}

Do povlačenja svih simptoma te potpune rendgenske regresije pneumoničnog infiltrata može proći nekoliko tjedana ili mjeseci. Rendgenska regresija u mlađih od 50 godina obično uslijedi u roku od mjesec dana, a sporija je u starijih i u bolesnika s kroničnim bolestima te u onih s opsežnim infiltratima i u aspiracijskoj pneumoniji.^{9,86} Rutinska kontrolna slika pluća u bolesnika s lakim oblikom pneumonije (ambulantno liječenje) i vrlo dobrim kliničkim odgovorom u bolesnika mlađih od 50 godina nije potrebna (B2). No, zbog isključenja poticajnih čimbenika nastanka pneumonije, poglavito karcinoma bronha, u svih starijih bolesnika rendgensku kontrolnu sliku pluća treba učiniti 2 – 4 tjedna nakon završetka antimikrobnog liječenja, odnosno otpusta iz bolnice. Redovito, rendgensko praćenje treba nastaviti do potpune regresije infiltrata (B2).^{86,87}

Neuspjeh liječenja

Neuspjehom liječenja pneumonija smatra se izostanak poboljšanja i nakon 72, odnosno najkasnije 96 sati od početka antimikrobnog liječenja. Parametri procjene poboljšanja jesu normalizacija tjelesne temperature i početak povlačenja ostalih simptoma, bez pojave komplikacija. Neuspjeh liječenja bilježi se u 6 – 15% hospitaliziranih bolesnika i do 40% hospitaliziranih u JIL-u. U njih je smrtnost nekoliko puta veća u usporedbi s uspješno liječenim bolesnicima.^{88,89}

Pri neuspjehu liječenja valja razlikovati dvije skupine – bolesnike s primarnim neuspjehom liječenja i razvojem progresivne pneumonije i bolesnike sa spororegdirajućom pneumonijom. Progresivna pneumonija definira se kliničkim pogoršanjem s respiratornom insuficijencijom i/ili teškom sepsom. Spororegdirajuća pneumonija karakterizirana je izostankom kliničkog poboljšanja 72 sata nakon početka antimikrobnog liječenja i/ili izostankom poboljšanja rendgenskog nalaza (B2).^{2,9,90}

Razlozi neuspjeha liječenja pneumonije mogu biti na različitim razinama dijagnostike i liječenja, od krive kliničke dijagnoze pneumonije do neuobičajenih uzročnika, odnosno rezistencije na antibiotike i imunodeficijencije bolesnika, a za to mogu biti odgovorne i komplikacije same pneumonije (sepsa, apsces, pleuralni empijem).^{8–10} Pri svakom neuspjehu liječenja treba evaluirati sve navedene razloge. Evaluacija ovisi o kliničkom stanju i općoj kondiciji bolesnika, odnosno njegovim rizičnim čimbenicima. U nestabilnih bolesnika treba empirijski odrediti drugi antimikrobni izbor, respektirajući pribavljene nalaze o vjerojatnom uzročniku odnosno rezistenciji. U kardiocirkulatorno stabilnih bolesnika treba učiniti kompletnu reviziju kliničkog stanja s dodatnom radiološkom dijagnostikom (CT toraksa) i proširiti mikrobiološku obradu, uključujući invazivne dijagnostičke metode (B2).^{2,91}

Sprječavanje

Prestanak pušenja

Pušenje povisuje rizik od invazivnih pneumokoknih bolesti, odnosno pneumonije, a poseban je rizični čimbenik

nastanka i progresije KOPB-a. Pušenje je također čimbenik rizika za obolijevanje od legionarske bolesti. S prestankom pušenja u sljedećih pet godina smanjuje se rizik obolijevanja od pneumonije za polovicu.^{92,93} Za vrijeme liječenja bolesnika s pneumonijom valja jasno istaknuti ove činjenice, odnosno dati savjet pušačima da prestanu pušiti (B3). Pušačima također treba preporučiti cijepljenje pneumokoknim cjepivom (B2) i cijepljenje protiv influence (A1).^{2,8,9}

Cijepljenje pneumokoknim cjepivom

Nakon izlječenja pneumonije, odnosno pri otpustu iz bolnice svim starijim bolesnicima te onima s kroničnim bolestima i oštećenim imunostim sustavom treba preporučiti cijepljenje.^{2,9} Za odrasle se sada primjenjuju dvije vrste pneumokoknog cjepiva – standardno 23-valentno polisaharidno i novoregistrirano 13-valentno konjugirano.

Polisaharidno 23-valentno cjepivo uspješno sprječava invazivne pneumokokne bolesti uzrokovane tipovima pneumokoka koje sadržava cjepivo, a primjenjuje se u starijih od 65 godina i drugih osoba s povišenim rizikom.⁹⁴⁻⁹⁷ Rizične skupine bolesnika prikazuje tablica 15. Ovo je cjepivo manje učinkovito u starijih i imunokompromitiranih bolesnika u sprječavanju invazivnih bolesti, a nema sigurnih dokaza o uspješnosti sprječavanja pneumokokne pneumonije.^{96,97} Jedna revakcinacija nakon pet godina preporučuje se samo za splenektomirane i imunokompromitirane osobe mlađe od 65 godina (B2).^{2,8,9}

U novije vrijeme ima sve više dokaza da konjugirano pneumokokno cjepivo u odraslih imunokompromitiranih bolesnika pruža bolju zaštitu od polisaharidnoga. Kao što je već dugo utvrđeno u djece, danas postoje sigurni dokazi da ovo cjepivo znatno smanjuje broj pneumokoknih pneumonija i u odraslih, a redukcijom kolonizacije pneumokoka u gornjim dišnim putovima ima vrlo važnu ulogu u smanjenju pneumokoknih bolesti i u necijepljenih.^{98,99} U velikome randomiziranom istraživanju kontroliranom placebom u Ni-

zozemskoj (CAPITA) s uključenih 85.000 ljudi starijih od 65 godina (2008. – 2013. godine) utvrđena je 46%-tna učinkovitost 13-valentnoga konjugiranog pneumokoknog cjepiva u smanjenju bakteriemičnih i nebakteriemičnih pneumokoknih pneumonija i 75%-tna učinkovitost za invazivne pneumokokne bolesti.¹⁰⁰ Zato se sada konjugirano 13-valentno pneumokokno cjepivo preporučuje za sve dobne skupine s istim indikacijama kao i za polisaharidno 23-valentno cjepivo (tablica 15.). (B2).

Cijepljenje protiv influence

Cijepljenje protiv influence provodi se sigurnim cjepivom koje sadržava dijelove virusne čestice (hemaglutinin i neuraminidaza). Daje se kombinirano trokomponentno cjepivo s dva tipa virusa influence A i virusom influence B, a osobito je korisno za ugrožene skupine pučanstva, u kojih influenza može biti vrlo teška bolest s brojnim i teškim komplikacijama.^{9,10} To su sve osobe starije od 65 godina i bolesnici s kroničnim plućnim, srčanim i bubrežnim bolestima, zatim dijabetičari i sve imunokompromitirane osobe. Posebno je korisno cijepljenje medicinskog i njegovateljskog osoblja. Preporučljivo je cijepiti trudnice, a i sve ostalo pučanstvo (A1).¹⁰¹⁻¹⁰⁴ U nas je cijepljenje besplatno za sve osobe starije od 65 godina, za kronične bolesnike i zdravstvene djelatnike.¹⁰

Brojna klinička istraživanja i metaanalize potvrđuju važnu ulogu cijepljenja protiv influence u smanjenju komplikacija među kojima je najvažnija pneumonija, odnosno smanjenju hospitalizacija i stope smrtnosti.^{102,103} Zbog stalnih promjena virusa cijepljenje treba ponavljati svake godine prije očekivane sezone pojave influence, u jesenskim mjesecima.

LITERATURA

Tablica 15. Preporuke za cijepljenje pneumokoknim cjepivom
Table 15. Recommendations for pneumococcal vaccination

1. Sve osobe stare 65 i više godina / All persons ≥ 65 years of age
2. Svi bolesnici stariji od dvije godine s kroničnim poticajnim stanjima:
/ High-risk persons ≥ 2 years of age with comorbidities:
kronične plućne bolesti / chronic pulmonary diseases
kardiovaskularne bolesti / cardiovascular diseases
dijabetes / diabetes mellitus
neuromuskularne bolesti / neuromuscular diseases
ciroza jetre i alkoholizam / liver cirrhosis and alcoholism
kronična bubrežna bolest / chronic renal disease
osobe s patološkim otjecanjem likvora / cerebrospinal fluid leaks
ugradnja kohlearnog implantata / implantation of cochlear implants
pušači / current smokers
3. Bolesnici s oštećenim imunostim sustavom:
/ Immunocompromised patients:
splenektomirane osobe / splenectomy
anatomska ili funkcionalna asplenija / anatomic or functional aspleny
srpasta anemija / sickle cell anaemia
limfomi / lymphoma
Hodgkinova bolest / Hodgkin disease
limfatična leukemija / lymphatic leukaemia
multipli mijelom / multiple myeloma
presadba organa / solid organ transplantation
kongenitalna ili stečena imunodefijencija
/ congenital or acquired immunodeficiency
4. Osobe pozitivne na HIV, sa simptomima ili bez simptoma
/ HIV-positive persons, with or without symptoms
5. Epidemiološki i socijalno izdvojene skupine:
/ Epidemiologic and social specific groups:
domovi za umirovljenike i hendikepirane osobe
/ long-term care facility residents
zatvorenici / prisoners

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67: 71–9.
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 2):27–72.
3. Woodhead M, Blasi F, Ewing S i sur. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138–80.
4. File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010;122:130–141.
5. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2014. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015.
6. Almirall J, Bolibar I, Vidal J i sur. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population based study. *Eur Respir J* 2000;15:757–63.
7. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619–28.
8. Woodhead M, Blasi F, Ewing S i sur. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Summary. *Clin Microb Infect* 2011;17(Suppl. 6):1–24.
9. Ellison RT, Donowitz GR. Acute pneumonia. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015, str. 823–46.
10. Kuzman I. Pneumonije – uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 1999; str. 402.
11. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057–65.
12. Kuzman I. Pneumonije: uzročnici i dijagnostika. *Medicus* 2005;14: 71–82.
13. Gupta SK, Sarosi GA. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1349–65.
14. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM i sur. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
15. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R i sur. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–82.

16. Lim WS, Baudouin SV, George RC i sur. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: Update 2009. *Thorax* 2009;64(Suppl. 3):1–55.
17. Ewing S, Birkner N, Strauss R i sur. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64:1062–9.
18. Arnold FW, Ramirez JA, McDonald LC, Xia EL. Hospitalization for community-acquired pneumonia: The pneumonia severity index vs clinical judgment. *Chest* 2003;124:121–4.
19. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J i sur. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:555–60.
20. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H i sur. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1026–32.
21. Buising KL, Thursky KA, Black JF i sur. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community-acquired pneumonia: Reconsidering what is mean by severe pneumonia. *Thorax* 2006;61:419–24.
22. Marrie JT, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: A descriptive study. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:103–11.
23. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN i sur. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998;20:820–37.
24. Boersma WG, Daniels JM, Lowenberg A i sur. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2006;100:926–32.
25. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med* 2004;117:305–11.
26. Claessens YE, Debray MP, Tubach F, Brun AL. Early chest computed tomography scan to assist diagnosis and guide treatment decision for suspected community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:974–82.
27. Menendez R, Martinez R, Reyes S i sur. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:587–91.
28. Kuzman I. Liječenje pneumonija: koliko su važne smjernice? *Medicus* 2005;14:99–106.
29. Marrie TJ, Poulin-Costello M, Beecroft MD, Herman-Gnjidic Z. Etiology of community-acquired pneumonia treated in ambulatory setting. *Respir Med* 2005;99:60–5.
30. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS i sur. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1086–93.
31. Restrepo MI, Mortensen EM, Valez JA i sur. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest* 2008;133:610–7.
32. Cilloniz C, Ewing S, Polverino E i sur. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011;66:340–8.
33. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A i sur. Etiology of community-acquired pneumonia: Increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):202–9.
34. Johansson N, Kalin M, Hedlund J. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2011;43:609–15.
35. Falguera M, Trujillano J, Caro S i sur. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009;49:409–16.
36. Afshar N, Tabas J, Afshar K i sur. Blood cultures for community-acquired pneumonia: Are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med* 2009;4:112–23.
37. Rosón B, Carratalà J, Verdaguer R i sur. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000;31:869–74.
38. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975;50:339–44.
39. Geckler RW, McAllister CK, Gremillion DH, Ellenbogen C. Clinical value of paired sputum and transtracheal aspirates in the initial management of pneumonia. *Chest* 1985;87:631–5.
40. Anevclavis S, Petroglou N, Tzavaras A i sur. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect* 2009;59:83–9.
41. Reed WW, Byrd GS, Gates RH Jr, Howard RS, Weaver MJ. Sputum Gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J Med* 1996;165:197–204.
42. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thor Soc* 2006;3:75–80.
43. Blanco S, Lacoma A, Prat C i sur. Detection of *Legionella* antigen in nonconcentrated and concentrated urine samples by a new immunochromatographic assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1249–51.
44. Kazandjian D, Chiew R, Gilbert GL. Rapid diagnosis of *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection with the Binax enzyme immunoassay urinary antigen test. *J Clin Microbiol* 1997;35:954–6.
45. Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC i sur. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in patient with sporadic community-acquired legionellosis: An international collaborative survey. *J Infect Dis* 2002;186:127–8.
46. Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP i sur. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003;21:209–14.
47. Sinclair A, Xie X, Teltcher M i sur. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2013;51:2303–10.
48. Talkington DF, Shott S, Fallon MT i sur. Analysis of eight commercial enzyme immunoassay tests for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:862–7.
49. Johansson N, Kalin M, Giske CG i sur. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* from sputum samples with real-time quantitative polymerase chain reaction for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:255–61.
50. Martinez MA, Ruiz M, Zunino E i sur. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in adult community-acquired pneumonia by PCR and serology. *J Med Microbiol* 2008;57:1491–5.
51. Ginocchio CCV, Zhang F, Manji R i sur. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York outbreak. *J Clin Virol* 2009;45:191–5.
52. Landry ML. Diagnostic tests for influenza infection. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:91–7.
53. Pereira Gomes JC, Pedreira JW, Araujo EM i sur. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000;118:1739–46.
54. Marrie JT, Lau CY, Wheller SL i sur. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000;283:749–55.
55. Bartlett JG. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl. 4):296–304.
56. Kuzman I, Puljiz I, Tudorić N. Liječenje pneumonija iz opće populacije. *Medicus* 2008;17:29–35.
57. Mundy LM, Leet TL, Darst K i sur. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124:883–9.
58. Salluh JIF, Pova P, Soares M i sur. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: A systematic review. *Crit Care* 2008;12:R76.
59. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Hak E, Schneider MM, Hoepelman IM. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:555–63.
60. Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalenić-Janković V i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2014. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2015.
61. Peterson RL. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter. *Clin Infect Dis* 2006;42:224–33.
62. Borg MA, Timersma E, Scicluna E i sur. Prevalence of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates reported by laboratories in the southern and eastern Mediterranean region. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:232–7.
63. File TM. Clinical implications and treatment of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl. 3):31–41.
64. Ponsioen BP, Hop WC, Vermue NA i sur. Efficacy of fluticasone on cough: A randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2005;25:147–52.
65. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562–72.
66. Torres A, Garau J, Arvis P i sur. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study – a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008;46:1499–509.
67. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A i sur. Combination antibiotic therapy with macrolide improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intens Care Med* 2010;36:612–20.
68. Von Baum H, Welte T, Marre R i sur. Community-acquired pneumonia through *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J* 2010;35:598–615.

69. *Kadowaki M, Demura Y, Mizuno S i sur.* Reappraisal of clindamycin IV monotherapy for treatment of mild-to-moderate aspiration pneumonia in elderly patients. *Chest* 2005;127:1276–82.
70. *Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H i sur.* High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: A multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:577–9.
71. *Pedro-Botet ML, Yu VL.* Treatment strategies for *Legionella* infection. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1109–21.
72. *Mathuri SG, Venkatesan S, Myles PR i sur.* (PRIDE Consortium Investigators). Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014;2:395–404.
73. *Dabson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS.* Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015;385:1729–37.
74. *Cheng AC, Buising KL.* Delayed administration of antibiotics and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2009;53:618–24.
75. *Friedberg MW, Mehrotra A, Linder JA.* Reporting hospitals' antibiotic timing in pneumonia: Adverse consequences for patients? *Am J Manag Care* 2009;15:137–44.
76. *Houck PM, Bratzler DW, Nsa W i sur.* Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637–44.
77. *Cassiere HA, Fein AM.* Duration and route of antibiotic therapy in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: Switch and step-down therapy. *Semin Respir Infect* 1998;13:36–42.
78. *Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW i sur.* Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: A prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2449–54.
79. *Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G i sur.* Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Drugs* 2008;68:2469–81.
80. *Lee RW, Lindstrom ST.* Early switch to oral antibiotics and early discharge guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2007;12:111–6.
81. *Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM i sur.* Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community-acquired pneumonia: Multicentre randomised trial. *Br Med J* 2006;333:1193.
82. *El Moussaoui R, De Borgie CA, Van den Broek P i sur.* Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate –severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *Br Med J* 2006;332:1355–61.
83. *Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH i sur.* Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012;54:1581–7.
84. *Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S.* Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:783–90.
85. *Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S i sur.* Markers of treatment failure in hospitalised community-acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447–52.
86. *Bruns AH, Oosterheert JJ, Prokop M i sur.* Patterns of resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007;45:983–91.
87. *El Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, Ramadan F.* Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:224–9.
88. *Menendez R, Torres A.* Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2007;32:1348–55.
89. *Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabe N i sur.* Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:502–8.
90. *Arancibia F, Ewing S, Martínez JA i sur.* Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: Causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154–60.
91. *Lim WS.* Identifying failure of empirical treatment for pneumonia: vigilance and common sense. *Thorax* 2004;59:918–9.
92. *Almirall J, Bolibar J, Serra-Prat M i sur.* New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008;31:1274–84.
93. *Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO i sur.* Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390–417.
94. *Melegaro A, Edmunds WJ.* The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: A comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004;19:353–63.
95. *Conaty S, Watson L, Dinnes J i sur.* The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: A systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22:3214–24.
96. *Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS i sur.* Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: Double blind, randomised and placebo controlled trial. *Br Med J* 2010;340:c1004.
97. *Spindler C, Hedlund J, Jasir A i sur.* Effects of a large-scale introduction of pneumococcal polysaccharide vaccine among elderly persons in Stockholm, Sweden. *Vaccine* 2008;26:5541–6.
98. *Paradiso PR.* Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin Infect Dis* 2012;55:259–64.
99. *Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C i sur.* Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:822–5.
100. *Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M i sur.* Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114–25.
101. *Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB i sur.* Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;357:1373–81.
102. *Ortqvist A, Granath F, Askling J i sur.* Influenza vaccination and mortality: Prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J* 2007;30:414–22.
103. *Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS i sur.* Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: A population-based, nested case-control study 181. *Lancet* 2008;372:398–405.
104. *Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ.* Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2:CD005187.

