

ODPORNOST IZOLATOV *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IZ DIHAL V LETU 2003

ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ISOLATES IN 2003

Iztok Štrumbelj¹, Helena Ribič², Tatjana Franko-Kancler³, Vinko Božanič⁴,
Irena Grmek Košnik⁵, Ljudmila Sarjanović⁶, Martina Kavčič⁷, Tatjana Harlander⁸

Prispelo: 7. 1. 2005 - Sprejeto: 15. 2. 2005

Izvirni znanstveni članek
UDK 616.9

Izvleček

Namen: Pri izolatih iz dihal iz leta 2003 ugotoviti delež odpornih izolatov vrste *Streptococcus pneumoniae* proti nekaterim antibiotikom.

Metode: V osmih slovenskih mikrobioloških laboratorijih so v letu 2003 iz dihal osamili 879 izolatov vrste *Streptococcus pneumoniae*. Pri izolatih so določili občutljivost za izbrane antibiotike in fenotip odpornosti proti makrolidom.

Rezultati: Vsi testirani izolati so bili občutljivi za vankomicin, levofloksacin in moksifloksacin. Proti penicilinu je bilo 16,6 % vmesno odpornih in 0,5 % odpornih izolatov, proti cefotaksimu je bilo 0,2 % vmesno odpornih izolatov, odpornih ni bilo. Delež odpornosti proti trimetoprim-sulfametoksazolu je bil 27 %, proti tetraciklinu 12,2 %, proti eritromicinu 12,3 % in proti klindamicinu 9,8 %. Pri nekaterih antibiotikih so bile razlike med regijami precejšnje.

Zaključek: Ugotovljeni deleži odpornih izolatov so dobra osnova za racionalno izbiro antibiotičnega zdravljenja. V primerjavi z letoma 2001 in 2002 v letu 2003 ni bilo velikih razlik.

Ključne besede: *Streptococcus pneumoniae*, antibiotiki, odpornost mikrobov na zdravila

Original scientific article
UDC 616.9

Abstract

Objective: To determine resistance to selected antibiotics in respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in year 2003.

Methods: From January to December 2003, 879 *S. pneumoniae* isolates from the respiratory tract collected in eight microbiology laboratories in Slovenia were studied for their susceptibility to several antimicrobials and for the phenotype of resistance to macrolides.

Results: All the isolates tested were susceptible to vancomycin, levofloxacin and moxifloxacin; 16.6% of strains were intermediately resistant and 0.5% were resistant to penicillin. Intermediate resistance to cefotaxim was established in 0.2% of strains, and resistance in 0%. The rate of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole was 27%, to tetracycline 12.2%, to erythromycin 12.3% and to clindamycin 9.8%. Considerable differences in the rate of resistance to some antibiotics were found between the regions studied.

Conclusions: The established rates of resistance to the antimicrobials tested provide the basis for appropriate choice of antibiotic therapy. There were no significant differences in resistance rates between the year 2003 and the previous two years.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, antibiotics, microbial drug resistance

¹Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2B, 9000 Murska Sobota

²Inštitut za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

³Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Prvomajska 1, 2000 Maribor

⁴Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Ipavčeva 18, 3000 Celje

⁵Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska 12, 4000 Kranj

⁶Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

⁷Zavod za zdravstveno varstvo Koper, Verdijevega ulica 11, 6000 Koper

⁸Zavod za zdravstveno varstvo Novo Mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo Mesto

Kontaktni naslov: e-pošta: iztok.strumbelj@zzv-ms.si

UVOD

Streptococcus pneumoniae (pnevmokok) je pomemben povzročitelj okužb pri človeku in odpornost proti antibiotikom pri tej bakteriji je postala pomemben problem pri zdravljenju (1-4). Z enotnim spremljanjem odpornosti proti izbranim antibiotikom pri izolatih *S. pneumoniae* iz dihal smo začeli januarja 2001 in rezultati iz treh četrtletij let 2001 in 2002 so že bili objavljeni (5). Zajeti so izolati iz ljubljanske, mariborske, celjske, kranjske, koprške, novogoriške, novomeške in murskosoboške regije. Namen tega prispevka je prikazati rezultate izolatov *S. pneumoniae* iz dihal iz leta 2003.

MATERIAL IN METODE

Izolati. Vsi prvi izolati pnevmokokov iz dihal pri vsakem bolniku, ki so bili osamljeni leta 2003 v okviru redne mikrobiološke diagnostike vseh slovenskih mikrobioloških laboratorijev območnih zavodov za zdravstveno varstvo in Inštituta za varovanje zdravja RS (IVZ RS), so bili vključeni v enoten protokol študije. Prepoznavna izolatov je bila izvedena s standardnimi metodami (6). Navedeni laboratoriji dobivajo vzorce iz ambulant in krajevnih bolnišnic svojih regij. Regije smo poimenovali po kraju laboratorija: Ljubljana - IVZ RS (LJ), Maribor (MB), Celje (CE), Kranj (KR), Nova Gorica (NG), Koper (KP), Novo Mesto (NM) in Murska Sobota (MS).

Določitev občutljivosti za antibiotike. Presejalni test z oksacilinskim diskom za betalaktamske antibiotike in testiranje občutljivosti za vse ostale antibiotike smo izvedli z metodo difuzije v agarju z diski po navodilih NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) (7). Vse izolate smo testirali z osnovnim naborom antibiotikov, del izolatov, večinoma pri odraslih bolnikih, pa smo testirali še z levofloksacinom in / ali moksifloksacinom. Število izolatov, ki smo jih testirali s posameznimi antibiotiki, je razvidno iz tabele 1. Pri pnevmokokih, ki so imeli premer cone inhibicije okrog oksacilina 20 mm ali več, smo po pravilih NCCLS podali rezultat občutljivost za penicilin in cefotaksim (7). Če je bila cona inhibicije okrog oksacilina manjša od 20 mm, smo z E-testi po navodilih proizvajalca (AB Biodisk, Solna) določili minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) za penicilin in cefotaksim (7). Glede na dobljene MIK ali cone inhibicije smo izolate uvrstili v ustrezno kategorijo po merilih NCCLS (8). Kategorije po NCCLS so: občutljivost ("S" - senzitivnost), vmesna odpornost ("I" - intermediarnost), odpornost ("R" -

rezistenca) (7, 8). Ugotovljene MIK cefotaksima smo interpretirali po kriterijih NCCLS, ki veljajo za izolate, ki ne izvirajo iz likvorja (8). Rezultati testiranja eritromicina veljajo tudi za azitromicin, diritromicin, klaritromicin in roksitromicin, zato teh antibiotikov nismo posebej testirali (5, 7).

Fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti pri protit eritromicinu odpornih izolatih smo določili s testom indukcije z diskoma eritromicina in klindamicina (9).

REZULTATI

V letu 2003 smo iz dihal skupaj osamili 879 izolatov vrste *S. pneumoniae*. Rezultati testiranja različnih antibiotikov so prikazani v dveh tabelah. V tabeli 1 je navedeno skupno število testiranih izolatov s posameznimi antibiotiki in deleži izolatov v vseh treh kategorijah po NCCLS. V tabeli 2 navajamo število testiranih izolatov v posameznih regijah in pri izbranih antibiotikih deleže izolatov v kategoriji odpornost ("R"), pri penicilinu tudi v kategoriji vmesna odpornost ("I"). Pri 117 protit eritromicinu odpornih ali intermediarnih izolatih smo določili fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti: konstitutivni MLS_B-fenotip smo našli pri 74,4 % izolatov, M-fenotip pri 24,8 % izolatov in inducibilni MLS_B-fenotip pri 0,9 % izolatov.

RAZPRAVLJANJE

Za oceno stanja glede odpornosti bakterij v posameznih regijah je potrebno dovolj veliko število pregledanih kužnin in zadostno število izolatov. Iz tabele 2 je razvidno, da število izolatov po regijah približno ustreza velikosti regij, ki jo pokrivajo posamezni laboratoriji. Izjema je ljubljanska regija, ki ima premajhno število izolatov glede na velikost regije (le 17 izolatov). Razlog je izredno redko pošiljanje kužnin iz dihal ambulantnih bolnikov v laboratorij IVZ RS, bolnišnično zdravljenje prebivalstva pa v ljubljanski regiji poteka večinoma v Kliničnem centru. Laboratoriji, ki pokrivajo predvsem terciarne ustanove (Klinični center Ljubljana, Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo), kot sta Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani in Laboratorij za respiratorno mikrobiologijo Bolnišnice Golnik, v pričujoči raziskavi niso sodelovali. Terciarne ustanove namreč zdravijo bolnike iz vse Slovenije, zato poreklo izolatov bolnikov iz teh ustanov ni regionalno. Poleg tega se tam zdravijo najtežji bolniki, katerih mikrobna flora je lahko drugačna od mikrobov v splošni populaciji - v

Tabela 1. Število testiranih izolatov bakterije *Streptococcus pneumoniae* iz dihal v letu 2003 in deleži odpornih in občutljivih izolatov.

Table 1. The number of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from the respiratory tract in 2003, and the percentage of resistant and susceptible strains.

Antibiotik / Antibiotic	N	S (%)	I (%)	R (%)
Penicilin / Penicillin	879	82,9	16,6	0,5
Eritromicin / Erythromycin	879	86,7	1,0	12,3
Klindamicin / Clindamycin	879	90,0	0,2	9,8
Tetraciklin / Tetracycline	879	85,3	2,5	12,2
TMP-SM	879	69,1	4,0	27,0
Cefotaksim / Cefotaxime	879	99,8	0,2	0
Vankomicin / Vancomycin	879	100	0	0
Levofloksacin / Levofloxacin	610	100	0	0
Moksifloksacin / Moxifloxacin	655	100	0	0

Legenda / Legend:

N - število testiranih izolatov / number of isolates tested;

S - odstotek občutljivih izolatov / percentage of susceptible isolates;

I - odstotek izolatov z vmesno odpornostjo / percentage of intermediately resistant isolates;

R - odstotek odpornih izolatov / percentage of resistant isolates;

TMP-SM - trimetoprim - sulfametoksazol / trimethoprim -sulfamethoxazole;

Tabela 2. Število testiranih izolatov bakterije *Streptococcus pneumoniae* v različnih regijah in rezultati testiranja odpornosti proti izbranim antibiotikom.

Table 2. The number of *Streptococcus pneumoniae* isolates in different Slovene regions in 2003, and their resistance to selected antibiotics.

Regija / Region	N	Penicilin / Penicillin		Eritromicin / Erythromycin % R	Klindamicin / Clindamycin % R	Tetraciklin / Tetracycline % R	TMP-SM % R
		% I	% R				
Ljubljana	17	17,6	0	0	0	0	11,8
Maribor	246	15,9	0	5,7	5,3	11,8	28,0
Celje	201	17,4	1	20,9	15,9	16,9	36,3
Kranj	51	13,7	0	9,8	7,8	13,7	27,5
N. Gorica	68	19,1	1,5	19,1	13,2	10,3	32,4
Koper	140	7,9	0	10,7	10,0	7,9	16,4
N. mesto	57	17,5	0	12,3	8,8	1,8	29,8
M. Sobota	99	28,3	1	11,1	10,1	18,2	17,2
Vse regije / All regions	879	16,6	0,5	12,2	9,8	12,2	27,0

Legenda / Legend:

N - število testiranih izolatov / number of isolates tested;

I - odstotek izolatov z vmesno odpornostjo / percentage of intermediately resistant isolates;

R - odstotek odpornih izolatov / percentage of resistant isolates;

TMP-SM - trimetoprim - sulfametoksazol / trimethoprim-sulfamethoxazole;

raziskavi pa smo želeli ugotoviti ravno deleže odpornosti izolatov splošne populacije bolnikov. Problem majhnega števila izolatov ljubljanske regije bo potrebno rešiti.

Odpornost proti penicilinu: med vsemi izolati je 16,6 % izolatov proti penicilinu vmesno odpornih (»I«), 0,5 % pa je odpornih (»R«). Pri primerjavah z literaturo je potrebna previdnost, saj izraz odpornost različni avtorji uporabljajo različno: včasih pomeni odpornost (»R«), včasih pa seštevek »I« in »R« izolatov (1, 2). Delež vmesno odpornih izolatov (»I«) v različnih regijah Slovenije sega od 7,9 % do 28,3 %, delež odpornih izolatov (»R«) pa od nič do 1,5 % (tabela 2). V večini regij je delež »I« izolatov blizu 17 %.

Odpornost proti cefotaksimu je redka (tabela 1). Po interpretacijskih merilih za izolate iz dihal odpornih izolatov ni, vmesno odpornih pa je 0,2 % izolatov.

Zmanjšana občutljivost za penicilin pomeni do različne mere zmanjšano občutljivost tudi za druge betalaktamske antibiotike (10). Uspeh zdravljenja z betalaktamskim antibiotikom je odvisen od stopnje odpornosti izolata, od vrste uporabljenega betalaktamskega antibiotika, načina dajanja antibiotika, velikosti odmerka in vrste okužbe (1, 11). Gre za pomembno temo, ki presega namen članka.

Odpornost proti eritromicinu pri vseh testiranih izolatih je 12,3 %. Prisotne so velike razlike med regijami, a v večini regij je odpornost blizu 10 %. Med letoma 1994 in 1999 so pri slovenskih izolatih iz dihal ugotovili skoraj linearno povečevanje odpornosti od nič do 9 % (3). Naši podatki kažejo še majhen porast od takratne ravni, vendar ne gre za izolate iz istih populacij, zato neposredna primerjava ni primerna. V primerjavi z letoma 2001 in 2002 ni pomembne razlike (5). Prevladuje neugodni konstitutivni fenotip odpornosti (74,4 % proti eritromicinu odpornih izolatov), pri katerem so izolati odporni tudi proti klindamicinu (9). Večina ostalih izolatov sodi v M-fenotip, pri katerem so izolati občutljivi za klindamicin (9).

Delež odpornih izolatov proti tetraciklinu je v povprečju 12,2 %, regijski razpon pa je od nič do 18,2 %. Odpornost proti trimetoprim-sulfametoksazolu je v povprečju 27 %, nikjer ni delež odpornih izolatov nižji od 11,8 %, doseže pa celo 36,3 %.

Proti levofloksacinu ali moksifloksacinu odpornih izolatov v letu 2003 ni bilo, kar je pomembno, saj novejši fluorkinoloni postajajo pomembni pri zdravljenju okužb dihal (1, 12). Na Madžarskem in na Hrvaškem so že osamili tudi nekaj odstotkov proti fluorokinolonom neobčutljivih izolatov, od katerih je bil del izolatov z visoko odpornostjo proti levofloksacinu (13, 14).

Proti vankomicinu odpornih izolatov nismo našli, kar je

pričakovano, saj odpornih izolatov še niso dokazali (1, 2, 7). Primerjava skupnih rezultatov iz leta 2003 z rezultati iz let 2001 in 2002 pokaže, da ni velikih razlik v nobeni skupini antibiotikov (5). Razlike znotraj posameznih regij je mogoče najti, a so zaradi majhnega števila izolatov morda slučajne: v mariborski regiji je leta 2003 prišlo do porasta deleža odpornih izolatov proti večini antibiotikov, v drugih regijah so deleži odpornih sevov pri večini antibiotikov nižji ali enaki kot v letih 2001 in 2002 (5).

Primerjava naših rezultatov z rezultati sosednjih držav je zanimiva, čeprav ni na voljo podatkov za povsem primerljive populacije in isti čas. Pri vsaki državi v odstotkih (brez decimal) navajamo delež proti penicilinu odpornih (kategorija »R«) izolatov, proti penicilinu vmesno odpornih (kategorija »I«) izolatov in proti eritromicinu odpornih (kategorija »R«) izolatov.

V Italiji je proti penicilinu odpornih 2 - 4 % izolatov bakterije *S. pneumoniae*, delež proti penicilinu vmesno odpornih izolatov je 4 - 7 % in proti eritromicinu odpornih izolatov je 35 - 52 % (15, 16). V Avstriji je proti penicilinu odpornih 2 - 4 % izolatov *S. pneumoniae*, delež proti penicilinu vmesno odpornih izolatov je 7 - 8 % in delež proti eritromicinu odpornih izolatov je 8 - 9 % (15, 17). Na Madžarskem je proti penicilinu odpornih 2 - 9 % izolatov bakterije *S. pneumoniae*, delež proti penicilinu vmesno odpornih izolatov je 22 - 37 % in delež proti eritromicinu odpornih izolatov je 42 - 46 % (13, 18). Na Madžarskem so osamili tudi nekaj izolatov z izredno visoko odpornostjo proti penicilinu in cefotaksimu (MIK > 32 mg/L) (13). Hrvaška: proti penicilinu je odpornih 14 % izolatov bakterije *S. pneumoniae*, delež proti penicilinu vmesno odpornih izolatov je 22 % in delež proti eritromicinu odpornih izolatov je 18 % (14).

Slovenija (ta študija): proti penicilinu je odporen 1 % izolatov *S. pneumoniae*, delež proti penicilinu vmesno odpornih izolatov je 17 % in delež proti eritromicinu odpornih izolatov je 12 %. Pri nas pri penicilinu močno prevladuje vmesna odpornost, vendar se lahko, kot kažejo izkušnje iz ZDA, razmerje med vmesno odpornimi in odpornimi izolati hitro obrne (12). Ker se odpornost lahko precej poveča že v enem samem letu, je potrebno vsaj vsakoletno spremljanje odpornosti (12). Za penicilin in eritromicin so na spletni strani EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) objavljeni tudi podatki za slovenske izolate *S. pneumoniae*, ki so bili leta 2003 osamljeni iz krvi in likvorja (19). Primerjava za penicilin: delež neobčutljivih izolatov je pri izolatih iz dihal (ta študija) večji kot pri izolatih iz krvi in likvorja: za penicilin je ne-občutljivih 17,1 % izolatov iz dihal (16,6 % vmesno odpornih in

0,5 % odpornih izolatov), za penicilin je neobčutljivih 14,5 % izolatov iz krvi in likvorja (12,8 % vmesno odpornih in 1,7 % odpornih izolatov) (19). Primerjava za eritromicin: tudi tu je delež odpornih sevov pri izolatih iz dihal (ta študija) večji kot pri izolatih iz krvi in likvorja: pri izolatih iz dihal je delež odpornih sevov 12,3 %, pri izolatih iz krvi in likvorja je delež odpornih sevov 8,2 %.

ZAKLJUČEK

Deleži odpornosti v določenem prostoru so odvisni od prepleta mnogoštevilnih dejavnikov, eden od njih je tudi optimalno antibiotično zdravljenje. Eno od izhodišč za smiselno izbiro antibiotika pa je poznavanje lokalne prevalence proti antibiotikom odpornih sevov. Deleži odpornih izolatov *S. pneumoniae* v Sloveniji se v letu 2003 v primerjavi z letoma 2001 in 2002 niso bistveno spremenili, vendar so deleži odpornosti proti številnim antibiotikom v marsikateri regiji veliki, v primerjavi s starejšimi podatki je viden trend naraščanja. Skrbna raba antibiotikov je ob prikazani pogostosti odpornih izolatov zelo pomembna, stalno spremljanje odpornosti pa je izhodišče za racionalno zdravljenje in morebitne dodatne ukrepe pri prečevanju širjenja odpornih sevov.

Zahvala

Za izolate bakterije *S. pneumoniae*, poslane iz splošne bolnišnice »Dr. Franca Derganca« v Novi Gorici, se zahvaljujemo Jerneji Fišer, dr. med.

Literatura

- Low DE. The era of antimicrobial resistance - implications for the clinical laboratory. Clin Microbiol Infect 2002; 8 Suppl 3: 9–20.
- Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2002; 8 Suppl 2: 12–42.
- Čižman M, Pokorn M, Seme K, Oražem A, Paragi M. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 475–7.
- Kolman J, Appelbaum PC, Paragi M, Ribič H, Čižman M, Gubina et al. Občutljivost za antibiotike in mehanizmi odpornosti proti makrolidom pri streptokokih skupine A in pnevmokokih v Sloveniji. In: Mueller-Premru M, Gubina M, eds. Mikrobi in antibiotiki 2001. Zbornik predavanj. Mikrobiološki simpozij z mednarodno udeležbo. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije, 2001; 123–37.
- Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T, Božanič V, Grmek-Košnik I, Sarjanović L, Kavčič M, Harlander T. *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus pneumoniae* - odpornost izolatov iz dihal v prvem triletnem letu 2001 in 2002. Med Razgl 2003; 42 Suppl 1: 3–10.
- Ruoff KL. *Streptococcus*. In: Murray PR ed. Manual of clinical microbiology, 6th ed. Washington DC: ASM Press, 1995: 299–307.
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing. Thirteenth informational supplement. Disk diffusion. NCCLS document M 100-S13 (M 2). NCCLS: Villanova, PA: 2003.
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Thirteenth informational supplement. MIC testing. NCCLS document M 100-S13. NCCLS: Villanova, PA: 2003.
- Cornaglia G. Macrolide resistance and *Streptococcus pyogenes*: molecular basis, epidemiology and clinical significance. Rev Med Microbiol 1999; 10: 245–58.
- Perez-Trallero E, Fernandez-Mazarrasa C, Garcia-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Garcia-de-Lomas et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998–1999) multicenter surveillance study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334–40.
- Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 129–40.
- Sahm DF, Karlowsky JA, Kelly LJ, Critchley IA, Jones ME, Thornsberry C et al. Need for annual surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States: 2-year longitudinal analysis. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1037–42.
- Glatz K, Szabo D, Szabo G, Boriszova D, Rozgonyi F. Emergence of extremely high penicillin and cefotaxime resistance and high-level levofloxacin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 731–4.
- Pankuch GA, Bozdogan B, Nagai K, Tambic-Andrasevic A, Schoenwald S, Tambic T et al. Incidence, epidemiology, and characteristics of quinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Croatia. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2671–5.
- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN; The Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 229–46.
- Marchisio P, Esposito S, Schito GC, Marchese A, Cavagna R, Principi N et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children: implications for the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Emerg Infect Dis 2002; 8: 479–84.
- Buxbaum A, Forsthuber S, Graninger W, Georgopoulos A. Comparative activity of telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 371–4.
- Dobay O, Rozgonyi F, Hajdu E, Nagy E, Knausz M, Amyes SG. Antibiotic susceptibility and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from Hungary. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 887–93.
- Pridobljeno 15. 2. 2005 s spletne strani http://www.earss.rivm.nl/PAGINA/interwebsite/home_earss.html.