

Kliničko značenje rezistencije uzročnika akutnih respiratornih infekcija

Clinical Implications of Antibiotic Resistance in Acute Respiratory Infections

Arjana Tambić Andrašević

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

Sažetak Glavni bakterijski uzročnici respiratornih infekcija *Streptococcus pneumoniae*, *betahemolitički streptokok grupe A (BHS-A)*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* dugo su bili dobro osjetljivi na antibiotike. Široka upotreba antibiotika dovela je, međutim, do razvoja mnogih mehanizama rezistencije na razne antibiotike. U liječenju respiratornih infekcija osobito je bitan razvoj rezistencije na betalaktamske i makrolidne antibiotike. U Hrvatskoj 29% pneumokoka pokazuje umjerenu i 3% visoku rezistenciju na penicilin, dok je na makrolide rezistentno 27% pneumokoka. BHS-A ne pokazuje rezistenciju na penicilin, ali rezistencija na makrolide u Hrvatskoj iznosi 14%. Gotovo svi izolati *M. catarrhalis* i mnogi sojevi *Haemophilus influenzae* (10% u Hrvatskoj) proizvode beta-laktamaze, što ih čini rezistentnima na amoksicilin, ali ne i na kombinaciju amoksicilina i inhibitora beta-laktamaza. In vitro osjetljivost uzročnika na antibiotik primijenjen u liječenju bitan je povoljni čimbenik u korist domaćina, no ishod infekcije ovisi i o intrinzičnoj patogenosti uzročnika te obrambenim snagama domaćina. Farmakokinetika (PK) i farmakodinamika (PD) antibiotika može znatno utjecati na djelotvornost in vivo te se PK/PD-parametri sve više prihvaćaju u određivanju doziranja antibiotika i korekciji graničnih koncentracija pri testiranju in vitro. Porast rezistencije na antibiotike među respiratornim patogenima zasada nije doveo do dramatičnog porasta smrtnosti od respiratornih infekcija, no smrtni je ishod samo grubo pokazatelj ishoda infekcije.

Ključne riječi: rezistencija, respiratorni patogeni, antimikrobna terapija, praćenje rezistencije

Summary The major bacterial respiratory pathogens *Streptococcus pneumoniae*, group A streptococcus (GAS), *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* were considered sensitive to antibiotics for a long time. The overuse of antibiotics has, however, led to the development of numerous resistance mechanisms to various antibiotics. The increasing resistance to beta-lactams and macrolides is of special interest in the treatment of respiratory infections. In Croatia, 29% of pneumococci are moderately and 3% highly resistant to penicillin, while resistance to macrolides is 27%. There is no penicillin resistance in GAS, but resistance to macrolides in Croatia is 14%. Almost all strains of *M. catarrhalis* and many strains of *Haemophilus influenzae* (10% in Croatia) produce beta-lactamases and are therefore resistant to amoxicillin, but not to the amoxicillin and beta-lactamase inhibitor combinations. In vitro sensitivity of the causing agent is very important for the successful therapy, but the outcome of the disease also depends on the intrinsic virulence of the microorganism and host defence capability. Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) parameters significantly influence the in vivo efficacy of an antibiotic and are increasingly used to improve antibiotic dosing and in vitro testing. So far the increase of antibiotic resistance in respiratory pathogens has not been followed by a dramatic increase in mortality due to respiratory infections. However, death is only a crude indicator of the outcome of the disease.

Key words: resistance, respiratory pathogens, antimicrobial therapy, resistance surveillance

Akutne infekcije dišnog sustava najčešće su infekcije u izvanbolničkoj populaciji, a pneumonija je najčešći uzrok smrti zbog infektivnih bolesti (1). Glavni bakterijski uzročnici respiratornih infekcija dugo su bili dobro osjetljivi na antibiotike te je pojava rezistencije na antibiotike u tih uzročnika, poglavito *Streptococcus pneumoniae*, uvelike zabrinula medicinsku javnost. Prvi

izolati pneumokoka rezistentni na penicilin opisani su krajem 1960-ih godina u Australiji (2), a krajem 1970-ih opisuju se u Južnoafričkoj Republici izolati visoko rezistentni na penicilin i multiplo rezistentni na druge antibiotike (3, 4).

Udio pneumokoka rezistentnih na antibiotike naglo je počeo rasti 1990-ih godina, s različitim

rasprostranjenosti diljem svijeta. Najviša incidencija pneumokoka rezistentnih na razne grupe antibiotika bilježi se u Hong Kongu, Singapuru i Južnoj Africi, a najniža u Norveškoj, Švedskoj, Danskoj, Nizozemskoj i Švicarskoj (5).

Kliničko značenje ovakvog porasta rezistencije nije još jasno. U radu iz 1964. godine Austrian i Gold navode smrtnost od 13% u bolesnika sa pneumokoknom pneumonijom u razdoblju od 1952. do 1962. godine, u vrijeme kad je pneumokok bio odlično osjetljiv na antibiotike (6). U novijoj studiji iz 2000. godine navodi se sličan postotak smrtnosti (12%) u bolesnika sa pneumokoknom pneumonijom (7) te pitanje korelacije između nalaza *in vitro* i *in vivo* postaje kontroverzno (8). Za odgovor na to pitanje potrebno je dobro poznavanje mehanizama rezistencije respiratornih patogena na različite antibiotike te utjecaja farmakokinetičkih (PK) i farmakodinamskih (PD) parametara na djelotvornost antibiotika. Podaci o rezistenciji bakterija na antibiotike u različitim sredinama moraju biti zasnovani na dobro kontroliranim studijama, a uspjeh terapije evaluiran u preciznijim kliničkim studijama.

Određivanje rezistencije bakterija na antibiotike *in vitro*

Osjetljivost neke bakterije na antibiotike *in vitro* mjeri se određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) određenog antibiotika, tj. određivanjem one najniže koncentracije nekog antibiotika koja još inhibira rast te bakterije. Ako je ta koncentracija niža od koncentracije koja se može postići u tkivu nakon terapijske doze antibiotika, soj se smatra osjetljivim na taj antibiotik. Granična koncentracija (engl. "break point" koncentracija) prema kojoj se određeni izolat proglašava osjetljivim ili rezistentnim administrativno je određena i predmet je mnogih sporova. U Europi trenutačno postoji šest različitih nacionalnih standarda po kojima se interpretira osjetljivost bakterija na antibiotike pa je 1999. godine osnovan European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) s ciljem sjedinjavanja različitih nacionalnih kriterija i usvajanja jedinstvenih europskih standarda za interpretaciju antibiograma.

Pri definiranju rezistencije soj se može smatrati mikrobiološki rezistentnim ako posjeduje neki mehanizam rezistencije koji se može genotipski ili fenotipski iskazati, dok se kliničkom rezistencijom smatra situacija kad je malo vjerojatno da će infekcija biti suzbijena čak i maksimalnim količinama antibiotika (6). Povijesno gledano granične koncentracije su se određivale prema već utvrđenoj terapijskoj koncentraciji antibiotika i distribuciji MIK-a u populaciji određene bakterijske vrste. Danas se u obzir uzimaju precizne PK i PD-vrijednosti antibiotika dobivene na velikom broju ispitanika koje se zajedno s podacima o MIK₉₀ velikog broja bakterijskih izolata uključuju u montekarlovski simulacijski model kojim se predviđa uspjeh određene

terapijske doze na veliku populaciju bolesnika. Pri tome se maksimalno uzima u obzir individualna raznolikost u interakciji između antibiotika mikroorganizma i domaćina. Takav pristup određivanju terapijskih doza i graničnih koncentracija antibiotika rabi se pri kliničkim ispitivanjima novih antibiotika, ali je već doveo i do promjena u interpretaciji antibiograma i režimu doziranja i kod poznatih antibiotika (9, 10). Mnoge revizije postojećih standarda u primjeni antibiotika još se očekuju.

Streptococcus pneumoniae i Streptococcus pyogenes - rezistencija na antibiotike

Rezistencija na penicilin nije opisana u betahemolitičkog streptokoka grupe A, no u pneumokoka je posredovana promjenom ciljnog mjesta. Ciljno mjesto za penicilin su tzv. proteini koji vežu penicilin ili prema engleskom "penicillin binding proteins" (PBP). Pneumokoki posjeduju šest takvih molekula: 1A, 1B, 2A, 2B, 2X i 3 (11), a rezistentni sojevi imaju promijenjene PBP-molekule koje pokazuju smanjen afinitet za penicilin. Do promjene PBP-molekula dolazi zbog izrazite sklonosti pneumokoka genskoj transformaciji, tj. ugrađivanju strane DNK iz okoline u svoj genom. Strana DNK potječe od viridans streptokoka (11, 12) s kojima pneumokoki dijele stanište na sluznici gornjih dišnih putova. Kako do ugradnje strane DNK u genom pneumokoka dolazi malo-pomalo, i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) penicilina rastu postupno, tako da većina sojeva pneumokoka ne prelazi iz kategorije osjetljivih u kategoriju rezistentnih odjednom, već prvo prolaze fazu umjerene rezistencije, sve dok MIK penicilina ne dostigne i graničnu koncentraciju za visoku rezistenciju.

Dobro osjetljivi sojevi pneumokoka pokazuju MIK penicilina $\leq 0,06$ mg/L, umjereno rezistentni 0,125 - 1,0 mg/L, a visoko rezistentni $\geq 2,0$ mg/L (13). Rutinskim testiranjem osjetljivosti na antibiotike disk-difuzijskom metodom mogu se, međutim, razlučiti samo pneumokoki dobro osjetljivi na penicilin od onih smanjene osjetljivosti, a među sojevima smanjene osjetljivosti visoko rezistentni izolati mogu se od umjereno rezistentnih razlučiti samo ako se određuje MIK penicilina (13). Umjereno rezistentni izolati još su dostupni terapiji penicilinom ako infekcijom nije zahvaćen središnji živčani sustav. Kako većina laboratorija ne određuje MIK rutinski, postoji opasnost od predimenzioniranja problema rezistencije na penicilin u pneumokoka.

Prema podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH 29% pneumokoka u Hrvatskoj pokazuje umjerenu, a 3% visoku rezistenciju na penicilin (14), što znači da samo 3% pneumokoka nije dostupno liječenju penicilinom u slučaju infekcije dišnih putova. Dodatno treba imati na umu da invazivni

izolati pneumokoka (izolati iz hemokultura i likvora) rjeđe pokazuju rezistenciju na penicilin nego izolati iz uzoraka gornjih dišnih putova (15). To se dijelom objašnjava činjenicom da sojevi koji duže vrijeme koloniziraju sluznicu gornjih dišnih putova imaju veću mogućnost ugrađivanja strane DNK koja potječe od ostalih pripadnika fiziološke bakterijske flore.

Osim postupnog stjecanja rezistencije u pneumokoka moguć je i horizontalni prijenos gena koji kodiraju visoku rezistenciju na penicilin s rezistentnih sojeva na osjetljive. Još veće značenje ima geografsko širenje rezistentnih klonova koje je pospješeno velikom uporabom antibiotika (12). Rezistentni sojevi obično pripadaju ograničenom broju serotipova od kojih su 23F i 6B najčešći (16), a ti su serotipovi opisani i u našoj sredini (17). Rezistentni pneumokoki češće se nalaze u djece nego u odraslih (15), što se objašnjava većom mogućnošću izmjenjivanja bakterijske flore zbog druženja u dječjim jaslicama i vrtićima te češćom primjenom antibiotika u toj dobi.

Osjetljivost pneumokoka na druge betalaktamske antibiotike može se također prosuditi samo određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija. Izolati koji pokazuju višu minimalnu inhibitornu koncentraciju za amoksisilin ili cefalosporine nego za penicilin izuzetno su rijetki te se izolati osjetljivi na penicilin mogu smatrati osjetljivima i na ove antibiotike. Zbog povoljnije farmakokinetike amoksicilina "break point" koncentracija za visoku rezistenciju na amoksisilin iznosi 8,0 mg/L (13) te velik broj pneumokoka umjereno rezistentnih na penicilin ulazi u kategoriju još uvijek dobro osjetljivih na amoksisilin. Ceftriakson najčešće pokazuje najniže MIK, iako su opisani rijetki izolati s MIK većom za ceftriakson nego za penicilin.

Rezistencija na makrolide opisana je i u streptokoka grupe A i u pneumokoka. Do rezistencije najčešće dolazi ili zbog promjene ciljnog mjesta na ribosomu ili zbog aktivnog izbacivanja antibiotika iz stanice, tzv. "efflux" mehanizma (18-20). Promjenu (metilaciju) ciljnog mjesta na ribosomu kodiraju *erm*-geni, a fenotipski se taj oblik rezistencije očituje visokom rezistencijom na sve makrolide, linkozamide i streptogramin B te se naziva MLS_B-tipom rezistencije. Ovaj mehanizam rezistencije može biti prisutan kao konstitutivna ili inducibilna osobina. Aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice kodirano je *mef*-genima, a fenotipski se očituje rezistencijom samo na makrolide s 14 i 15-članskom strukturom te se naziva M-tipom rezistencije. Pri M-tipu rezistencije minimalne inhibitorne koncentracije za makrolide samo su umjereno povišene (MIK za eritromicin 1-32 mg/L) (21), a očuvana je osjetljivost na klindamicin. Rjeđe, rezistencija može biti uzrokovana i nekim drugim mehanizmima kao što su mutacije 23S rRNK ili L4 proteina (22). U Hrvatskoj je 2004. godine rezistencija na makrolide u pneumokoka iznosila 27%, a u BHS-A 14%. Istodobno rezistencija na klindamicin je u pneumokoka iznosila 24%, a u BHS-A 8% (14).

Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis - rezistencija na antibiotike

H. influenzae i *M. catarrhalis* zadržali su dobru osjetljivost na većinu antibiotika. Glavni je problem produkcija beta-laktamaza te posljedična rezistencija *M. catarrhalis* na penicilin i amoksisilin i *H. influenzae* na amoksisilin. Inhibitori beta-laktamaza uspješno blokiraju djelovanje ovih beta-laktamaza te su izolati rezistentni na ko-amoksiklav iznimno rijetki. Sojevi *H. influenzae* koji rezistenciju na amoksisilin stječu promjenom ciljnog mjesta, tj. PBP-molekula nazivaju se prema engleskom "beta-lactamase negative ampicillin resistant" (BLNAR) sojevima i u našoj sredini nisu još opisani. Postotak rezistencije na ampicilin u *H. influenzae* viši je u Americi negoli u Europi (23). Na području Hrvatske rezistencija na amoksisilin iznosi 10% (14). Rezistencija *M. catarrhalis* na amoksisilin je danas veća od 90% u mnogim dijelovima svijeta (23). Stečena rezistencija na makrolide je u *H. influenzae* vrlo rijetka. Minimalne inhibitorne koncentracije azitromicina za većinu sojeva su ispod "break point" koncentracije, u zoni osjetljivih sojeva, dok je distribucija minimalnih inhibitornih koncentracija eritromicina uglavnom u zoni intermedijarne rezistencije.

Utjecaj rezistencije na ishod antimikrobne terapije

Iako podaci o rezistenciji respiratornih patogena na antibiotike zabrinjavaju, čini se da se smrtnost od pneumokoknih pneumonija nije značajno povećala. Još su radovi iz 1960-ih godina upućivali na činjenicu da se određeni postotak smrtnosti pri pneumokoknim pneumonijama mora pripisati intrinzičnoj patogenosti ovog uzročnika bez obzira na djelotvornost antimikrobne terapije.

U eri rezistencije pneumokoka većina studija koje upućuju na ishod pneumonija uzrokovanih penicilin-osjetljivim i penicilin-neosjetljivim pneumokokima ne razlučuje umjerenu rezistenciju na penicilin od visoke (8). Jasno je usvojen stav da je u liječenju respiratornih infekcija penicilin još uvijek djelotvoran ako se radi o pneumokokima umjerene rezistencije na penicilin. Visoka rezistencija pneumokoka na penicilin još nije tako česta (bar ne u Hrvatskoj), no poznavajući mehanizam nastanka visoke rezistencije, može se očekivati da će to postati jedan od problema u budućnosti. S obzirom na relativno malen broj bolesnika u kliničkim studijama s bakteremijom uzrokovanom pneumokokima visoko rezistentnim na penicilin, teško je procjenjivati ishod takvih infekcija, posebno ako se kao mjerilo ishoda infekcije uzima samo grubo pokazatelj kao što je smrt od infekcije.

Izgleda da rezistencija uzročnika nema utjecaja ni na razvoj šoka ili učestalost prijma u jedinicu intenzivnog liječenja, što se može možda objasniti virulentnošću uzročnika. Neke su studije, ipak, pokazale da je rizik od smrti nakon četvrtog dana bolesti sedam puta veći ako je uzročnik visoko rezistentan na penicilin (MIK > 4,0 mg/L) (24).

Utjecaj makrolidne rezistencije pneumokoka na ishod infekcije srednjeg uha vidljiv je u studiji koja je na uzorcima dobivenim timpanocentezom prije i nakon terapije pokazala da makrolidi ne dovode do eradikacije uzročnika ako je on rezistentan na makrolide (25). U literaturi se navode slučajevi razvoja bakteriemije s pneumokokom rezistentnim na makrolide u bolesnika koji su liječeni makrolidima, dok to nije opisano kod uzročnika osjetljivih na makrolide (26).

Iako su podaci o neuspjehu terapije pri infekcijama uzrokovanim rezistentnim uzročnicima oskudni i u nerazmjeru s publikacijama o incidenciji rezistencije na antibiotike, činjenica je da su studije o bolesnicima s dokazanom bakterijemijom samo vrh sante leda, a smrt kao ishod vrlo grub pokazatelj. S druge strane, brojne internacionalne studije koje prate razinu rezistencije u pojedinim sredinama za suradnike odabiru po jedan centar u svakoj državi, što ne mora biti dobar uzorak za cijelu državu. Jedan od najpouzdanijih europskih projekata za praćenje rezistencije, European Antibiotic Resistance Surveillance System (EARSS) u svoje praćenje uključuje nacionalne mreže za praćenje sa zahtjevom da obuhvaćaju barem 60% populacije. Preciznije proučavanje međudnosa antibiotika, mikroorganizma i domaćina donijelo je i mogućnost boljeg određivanja laboratorijskog standarda te u budućnosti možemo očekivati bolju prilagodbu rezultata *in vitro* kliničkom tijeku bolesti.

Literatura

- World Health Organization. The World health report 2004 – changing history
- HANSMAN D, BULLEN MM. A resistant pneumococcus (letter). *Lancet* 1967; 2: 264-5.
- APPELBAUM PC, BHAMJEE A, SCRAGG JN, HALLETT AF, BOWEN AJ, COOPER RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977; 2: 995-7.
- JACOBS MR, KOORNHOF HJ, ROBINS-BROWNE RM i sur. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299: 735-40.
- BEEKMANN SE, HEILMANN KP, RICHTER SS, GARCIA DE LOMAS J, DOERN GV, the GRASP Study Group. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003 - Results of the multinational GRASP Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:148-56.
- AUSTRIAN R, GOLD J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Int Med* 1964;60:759-76.
- FEIKIN DR, SCHUCHAT A, KOLCZAK M, BARRET NL, HARRISON LH, LEFKOWITZ L i sur. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance 1995-1997. *Am J Pub Health* 2000;90:223-9.
- BISHAI W. The *in vivo-in vitro* paradox in pneumococcal respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:433-6.
- AMBROSE PG, GRASELA DM, GRASELA TH, PASSARELL J, MAYER HB, PIERCE PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2793-97.
- MONTGOMERY MJ, BERINGER PM, AMINIMANIZANI A, LOUIE SG, SHAPIRO BJ, JELLIFFE R i sur. Population pharmacokinetics and use of Monte Carlo simulation to evaluate currently recommended dosing regimens of ciprofloxacin in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3468-73.
- MUSHER DM. *Streptococcus pneumoniae*. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (ur.) Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 2392-411.
- HARWELL JI, BROWN RB. The drug-resistant pneumococcus. Clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000; 117: 530-41.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Supplement M100-S14. NCCLS, Wayne, PA, 2004.
- TAMBIĆ T, TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. U: Tambić T, Tambić Andrašević A, (ur.) Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2005.

15. MUNOZ R, COFFEY TJ, DANIELS M i sur. Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991; 164: 302-6.
16. APPELBAUM PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77-83.
17. TARASI A, STERK-KUZMANOVIĆ N, SIERADZKI K, SCHOENWALD S, AUSTRIAN R, TOMASZ A. Penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a pediatric hospital in Zagreb, Croatia. *Microbial Drug Resistance* 1995; 1: 169-76.
18. LECLERQ R, COURVALIN P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1267-72.
19. WEISBLUM B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 577-85.
20. SUTCLIFFE J, TAIT-KARMADT A, WONDRACK L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern by an efflux system. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1817-24.
21. SIVAPALASINGAM S, STEIGBIGEL NH. Macrolides and clindamycin. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (ur.) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 396-417.
22. TAIT-KAMARDAT A, DAVIES T, JACOBS MR i sur. Mutation in 23S rRNA and L4 ribosomal protein account for resistance in pneumococcal strains selected *in vitro* by macrolide passage. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1894-9.
23. FLEMINGHAM D, GRUENBERG RN and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community acquired lower respiratory tract infections. *JAC* 2000; 45: 191-203.
24. EWIG S, RUIZ M, TORRES A i sur. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159:1835-42.
25. DAGAN R, LEIBOVITZ E, FLISS DM i sur. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:43-50.
26. KLUGMAN KP, LONKS JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Inf Dis* 2005;11:802-7.

Sumamed®

Iskustvo kojem vjerujemo



Infekcije
respiratornog
trakta

PLIVA  antibiotici