

# Rezistencija na antibiotike u Hrvatskoj

## Antibiotic resistance in Croatia

Arjana Tambić Andrašević<sup>1\*</sup>, Sandra Lucić<sup>1</sup>, Tera Tambić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti  
„Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

<sup>2</sup>Akademija medicinskih znanosti Hrvatske,  
Zagreb

**Sažetak. Cilj:** Rezistencija bakterija na antibiotike predstavlja jedan od vodećih problema današnje medicine. Cilj rada je analizirati rezistenciju u najvažnijih bakterijskih patogena u Hrvatskoj u 2016. godini. **Materijali i metode:** Podaci o rezistenciji kliničkih izolata dolaze iz 38 centara. Osjetljivost na antibiotike testirana je metodom disk-difuzije i određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) (Etest, bioMérieux; MIC Test Strip, Liofilchem) sukladno standardima europskog odbora European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). **Rezultati:** Od respiratornih patogena obrađeno je 16325 izolata BHS-A, 1971 izolat pneumokoka te 1444 izolata *Haemophilus influenzae*. Rezistencija na penicilin u BHS-A nije opisana, a u pneumokoka ovisi o doziranju: oralni penicilin pokriva 77 % pneumokoka, doziranje parenteralnog penicilina od 4 × 1.2 g (4 × 2MIU) 89 %, doziranje od 4 × 2.4 g (4 × 4MIU) ili 6 × 1.2 g (6 × 2MIU) 94 %, a doziranje od 6 × 2.4 g (6 × 4MIU) 97 % ispitanih izolata. Rezistencija na oralni amoksicilin iznosi 12 % kod pneumokoka (uz doziranje 3 × 500 mg) i 24 % kod hemofilusa. Rezistencija na makrolide iznosi 7 % u BHS-A i 36 % u pneumokoka. Rezistencija najčešćeg uropatogena *Escherichia coli* iznosi 10 % na ko-amoksiklav, 8 % na ceftriakson, 19 % na ciprofloksacin, 9 % na gentamicin, 27 % na ko-trimoksazol i 3 % na nitrofurantoin. Među nozokomijalnim patogenima neosjetljivost na karbapeneme iznosi 20 % u *Pseudomonas aeruginosa* i 87 % u *Acinetobacter baumannii*. Udio na meticilin rezistentnih *Staphylococcus aureus* (MRSA) iznosi 16 %, a na vankomicin rezistentnih *Enterococcus faecium* (VRE) 17 %. **Zaključci:** Praćenje rezistencije na antibiotike u vlastitoj sredini predstavlja jedan od prvih koraka u razumnoj uporabi antibiotika. U ime međugeneracijske solidarnosti moramo očuvati, a po mogućnosti i vratiti djelotvornost antibiotika za buduće naraštaje.

**Cljučne riječi:** antibiotici; praćenje; rezistencija

**Abstract. Aim:** Resistance to antibiotics is one of the leading problems of medicine today. The goal of this study was to analyse antibiotic resistance in most important pathogens in Croatia in 2016. **Materials and methods:** Resistance data are collected from 38 centers. Antibiotic sensitivity testing was done by disk diffusion and determination of minimal inhibitory concentrations (MIC) (Etest, bioMérieux; MIC Test Strip, Liofilchem) according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standards. **Results:** Among respiratory pathogens there were 16325 group A streptococci (GAS) isolates, 1971 pneumococcal isolates and 1444 *Haemophilus influenzae* isolates. Penicillin resistance in GAS is not described and in pneumococci it is dose dependent: oral penicillin is effective in 77 % pneumococci, parenteral penicillin with 4 × 1.2g (4 × 2MIU) dosing in 89 %, with 4 × 2.4g (4 × 4MIU) or 6 × 1.2g (6 × 2MIU) dosing in 94 %, and with 6 × 2.4g (6 × 4MIU) dosing in 97 % of isolates. Resistance to oral amoxicillin (with 3 × 500mg dosing) is 12 % in pneumococci and 24 % in *H. influenzae*. Macrolide resistance is 7 % in GAS and 36 % in pneumococci. Resistance in the most common urinary tract pathogen *Escherichia coli* is 10 % for co-amoxiclav, 8 % for ceftriaxone, 19 % for ciprofloxacin, 9 % for gentamicin, 27 % for co-trimoxazole and 3 % for nitrofurantoin. Among nosocomial pathogens non-susceptibility to carbapenems is 20 % in *Pseudomonas aeruginosa* and 87 % in *Acinetobacter baumannii*. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) rate is 16 %, and vancomycin resistant *Enterococcus faecium* (VRE) rate is 17 %. **Conclusions:** Antibiotic resistance surveillance is the first step in rationalizing antibiotic prescribing. On behalf of the intergenerational solidarity we are obliged to preserve and if possibly restore efficacy of antibiotics.

**Key words:** antibiotics; resistance; surveillance

**\*Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.  
Zavod za kliničku mikrobiologiju  
Klinika za infektivne bolesti  
Mirogojska 8, 10 000 Zagreb  
e-mail: arjana.tambic@bfm.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Već je *sir* Alexander Fleming pri preuzimanju Nobelove nagrade 1945. upozorio da će nestručna uporaba penicilina dovesti do otpornosti bakterija na penicilin. I doista, što je predvidio za penicilin, to se dogodilo sa svakim antibiotikom koji je došao na tržište. Stvaranje otpornosti na antibiotike je prirodni fenomen do kojeg dolazi zbog adaptacije bakterija na uvjete okoliša. Do razvoja rezistencije dolazi zbog mutacija u genomu te izmjene genetskog materijala među bakterijama, što je posebno olakšano za genetske informacije koje se nalaze na plazmidima, mobilnim genetskim elementima.

Glavni pokretač razvoja rezistencije na antibiotike je neracionalna uporaba antibiotika, no loše organizirana prevencija i kontrola infekcija omogućuje lako širenje jednom nastalih rezistentnih mutanti, što najviše dolazi do izražaja u bolničkoj sredini. Dugi niz godina upozorenja da se primjena antibiotika treba racionalizirati shvaćana su olako jer je vladalo uvjerenje da će priljev novih antibiotika nadvladati problem razvoja rezistencije na antibiotike u uporabi. Krajem 20. stoljeća postalo je očito da se do novih antibiotika sve teže dolazi, a da se otpornost na postojeće antibiotike akcelerirano širi. S obzirom na to da o učinkovitosti antibiotika ovise mnoga područja medicine, gubitak njihove djelotvornosti predstavlja jedan od vodećih problema današnje medicine.

Čovjek stalno izmjenjuje svoju mikrobiotu s okolinom te se ograničavanju širenja rezistencije na antibiotike mora pristupiti zajednički iz perspektive humane i veterinarske medicine te primjene antibiotika u ljudi, životinja i u okolišu. U posljednja dva desetljeća ovim problemom bave se ne samo stručna društva, već i vlade mnogih zemalja, a prednjače zemlje članice Europske unije (EU). Problem rezistencije bakterija na antibiotike istaknut je kao podcijenjena velika prijetnja čovječanstvu te kao globalni problem u svijetu<sup>1,2</sup>. Praćenje rezistencije na nacionalnoj i internacionalnoj razini jedan je od ciljeva Globalnog akcijskog plana Svjetske zdravstvene organizacije i obveza je svih članica EU-a. U Hrvatskoj je praćenje rezistencije na antibiotike počelo 1996. u okviru programa Odbora za praćenje rezistencije

bakterija na antibiotike pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH), a tada stvorena mreža mikrobioloških laboratorija spremno se uključila i u europski projekt European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) osnovan 1998.<sup>3</sup> EARSS je 2010. prerastao u kontinuirani program EARS-Net Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. *European Center for Disease Prevention and Control*; ECDC). Laboratorijsku podršku praćenju rezistencije u Hrvatskoj pruža Referentni centar Ministarstva zdravstva za

lako se više od 90 % antibiotika potroši izvanbolnički, problem rezistencije najvidljiviji je u bolničkoj sredini. U Hrvatskoj otpornost na karbapeneme u *Pseudomonas aeruginosa* (20 %) i *Acinetobacter baumannii* (87 %) predstavlja najveći problem u primjeni antimikrobne terapije.

praćenje rezistencije na antibiotike (RC ATB) osnovan 2003. pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". U ovom radu bit će analizirani rezultati praćenja rezistencije u najvažnijih bakterijskih patogena u 2016.<sup>4</sup>

## MATERIJALI I METODE

### Mreža centara za prikupljanje podataka

U nacionalno praćenje rezistencije na antibiotike uključeno je 38 centara te je podacima ove studije pokriveno > 90 % hrvatske populacije. Centri uključeni u nacionalno praćenje rezistencije su zavodi i nastavni zavodi za javno zdravstvo (ZZJZ i NZJZ), opće i kliničke bolnice (OB i KB), klinički bolnički centri (KBC) i jedan privatni laboratorij: ZZJZ Bjelovarsko-bilogorske županije, Bjelovar; ZZJZ Međimurske županije, Čakovec; ZZJZ Dubrovačko-neretvanske županije, Dubrovnik; ZZJZ Ličko-senjske županije, Gospić; ZZJZ Zagrebačke županije, Ivanić Grad; Opća bolnica Karlovac, Karlovačka županija; ZZJZ Karlovačke županije, Karlovac; ZZJZ Koprivničko-križevačke županije, Koprivnica; ZZJZ Krapinsko-zagorske županije, Krapina; Klinika za kardiovaskularne bolesti „Magdalena“; OB Nova Gradiška, Brodsko-posavska županija; OB Ogulin, Karlovačka županija; ZZJZ Osječko-baranjske županije, Osijek; ZZJZ

Istarske županije, Pula; OB Požega, Požeško-slavonska županija; ZZIZ Požeško-slavonske županije, Požega; KBC Rijeka, Rijeka; NZZIZ Primorsko-goranske županije, Rijeka; ZZIZ Brodsko-posavske županije, Slavonski brod; ZZIZ Sisačko-moslavačke županije, Sisak; KBC Split, Split; NZZIZ Splitsko-dalmatinske županije, Split; ZZIZ Šibensko-kninske županije, Šibenik; ZZIZ Vukovarsko-srijemske županije, Vinkovci; ZZIZ Virovitičko-podravske županije, Virovitica; ZZIZ Varaždinske županije, Varaždin; ZZIZ Zadarske županije, Zadar; KBC Zagreb, Zagreb; KB Dubrava, Zagreb; KB Merkur, Zagreb; KBC Seestre milosrdnice, Zagreb; Klinika za traumatologiju, Zagreb; Klinika za infektivne bolesti, Zagreb; Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba, Zagreb; Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb; Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb; KB Sveti Duh, Zagreb; Poliklinika SYNLAB, Zagreb.

Podatke o osjetljivosti kliničkih izolata na različite antibiotike lokalni laboratoriji slali su u RC ATB. Bakterijske vrste i antibiotici uključeni u praćenje dogovoreni su na sastanku Odbora AMZH-a. Razdoblje ispitivanja za beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) bilo je od 1. 1. do 31. 12. 2016., a za ostale uzročnike od 1. 10. do 31. 12. 2016. U praćenje su uključeni samo prvi izolati određene bakterijske vrste izolirani u istog pacijenta, a u

razdoblju ispitivanja svi izolati su testirani na sve zadane antibiotike bez obzira na lokalnu praksu selektivnog testiranja i izvještavanja.

#### Određivanje osjetljivosti na antibiotike

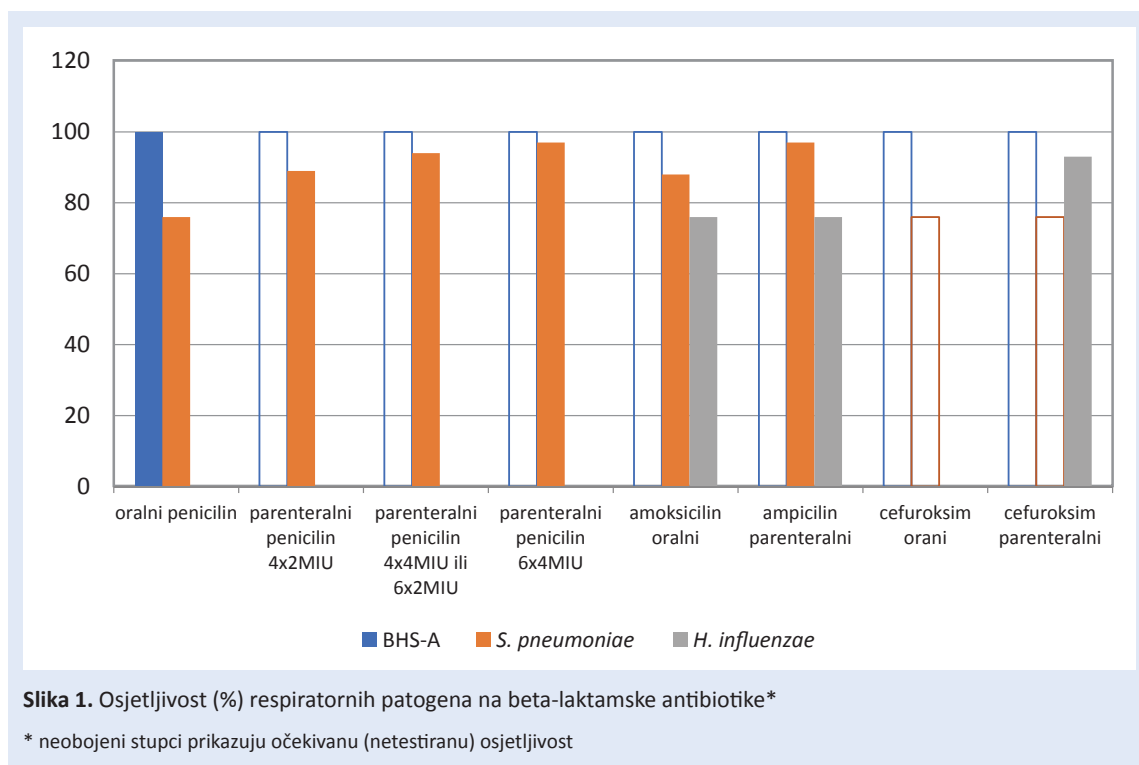
Osjetljivost na antibiotike testirana je metodom disk-difuzije i određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) (Etest, bioMérieux; MIC Test Strip, Liofilchem) pri čemu su korišteni standardi europskog odbora European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (Breakpoint Table 6.0)<sup>5</sup>.

Izolati rijetkog ili neuobičajenog fenotipa (gram-pozitivni uzročnici rezistentni na vankomicin, enterobakterije rezistentne na karbapeneme, pneumokoki rezistentni na kinolone, na ampicilin rezistentni beta-laktamaza negativni hemofilus) retestirani su u RC ATB radi potvrde identifikacije i određivanja mehanizama rezistencije.

## REZULTATI

#### Osjetljivost uzročnika infekcija dišnih puteva

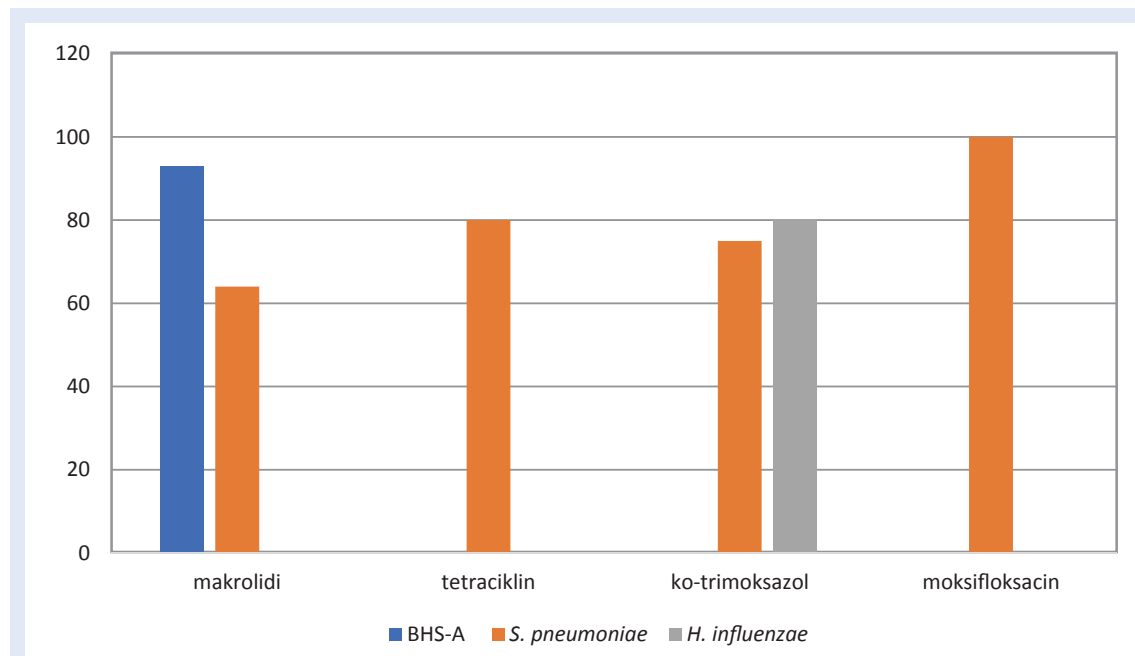
U ispitivanom razdoblju obrađeno je 16.325 izolata BHS-A, 1971 izolat pneumokoka te 1444 izolata *Haemophilus influenzae*. Izolati BHS-A dominantno su izolirani iz briseva grla, a pneumoki i hemo-



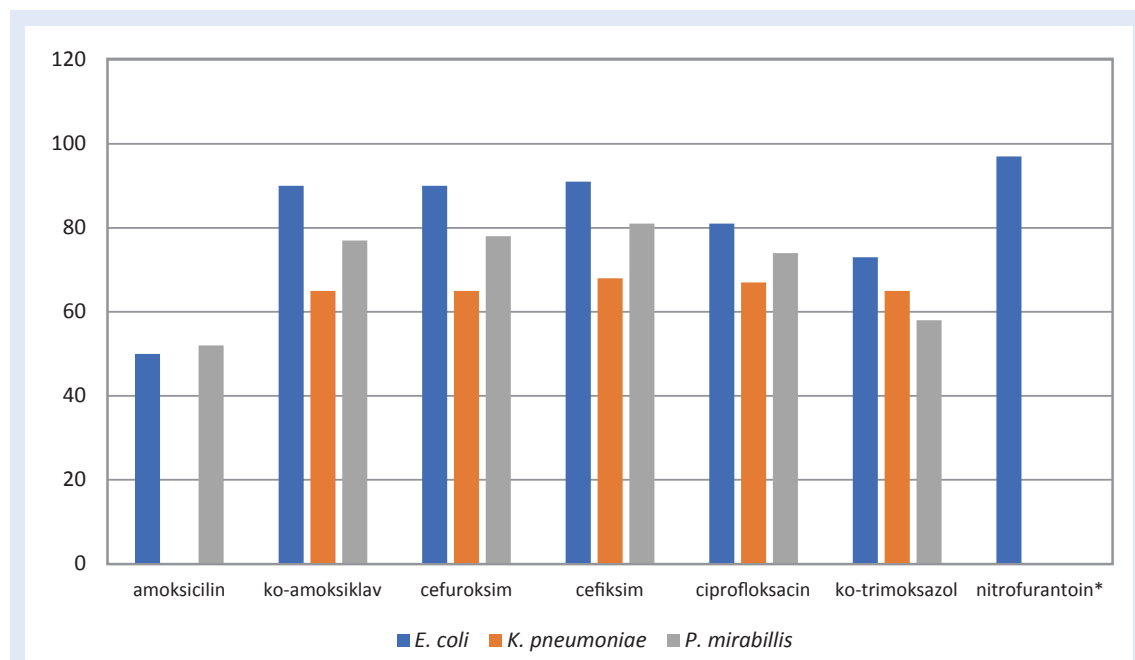
lifusi iz briseva nazofarinksa. Osjetljivost na beta-laktamske antibiotike, oralni i parenteralni penicilin, amoksicilin te za hemofilus oralni i parenteralni cefuroksim prikazana je na slici 1.

Za parenteralni penicilin prikazana je osjetljivost za različita, viša od standardnog, doziranja parenteralnog penicilina<sup>5</sup>. Doziranje parenteralnog penicilina od  $4 \times 1.2$  g ( $4 \times 2$ MIU) pokriva sve sojeve

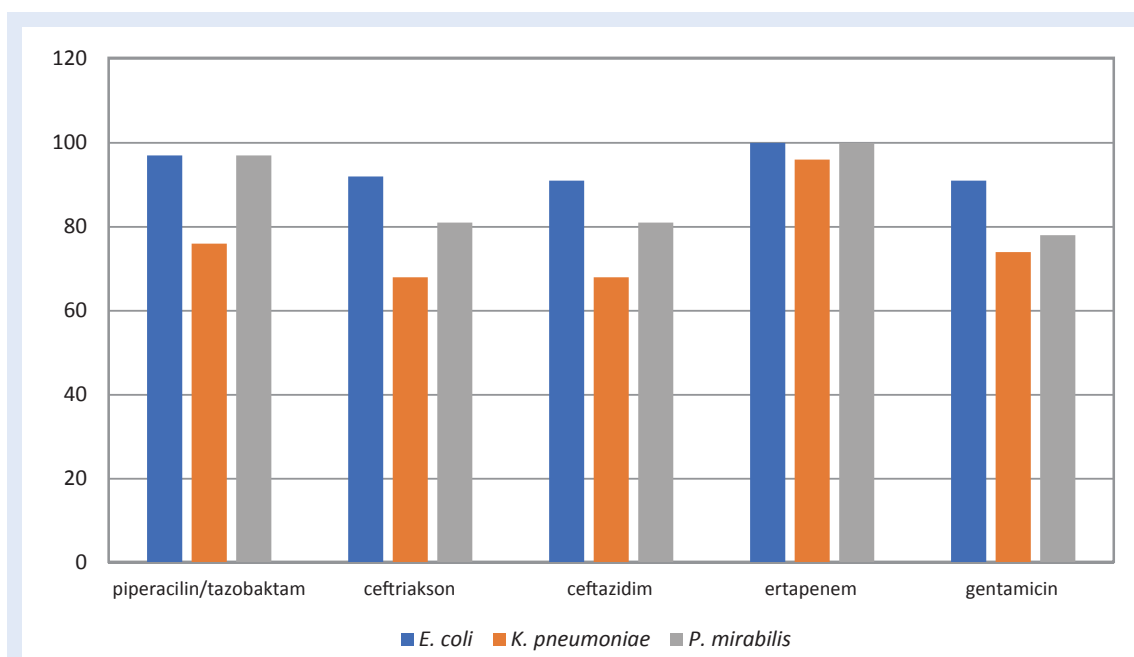
pneumokoka s MIK penicilina  $\leq 0.5$  mg/L (89 % ispitanih izolata). Doziranje parenteralnog penicilina od  $4 \times 2.4$  g ( $4 \times 4$ MIU) ili  $6 \times 1.2$  g ( $6 \times 2$ MIU) pokriva sve sojeve pneumokoka s MIK penicilina  $\leq 1.0$  mg/L (94 % ispitanih izolata). Doziranje parenteralnog penicilina od  $6 \times 2.4$  g ( $6 \times 4$ MIU) pokriva sve sojeve pneumokoka s MIK penicilina  $\leq 2.0$  mg/L (97 % ispitanih izolata).



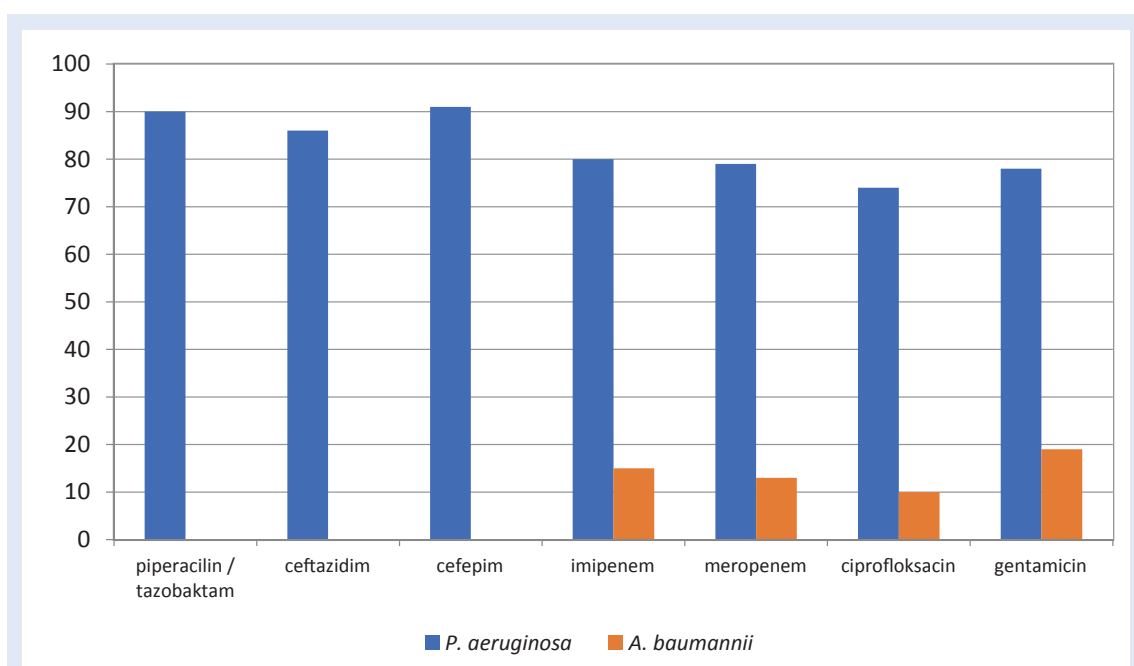
Slika 2. Osjetljivost (%) respiratornih patogena na ne-beta-laktamske antibiotike



Slika 3. Osjetljivost (%) *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. mirabilis* na oralne antibiotike



Slika 4. Osjetljivost (%) *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. mirabilis* na parenteralne antibiotike



Slika 5. Osjetljivost (%) *P. aeruginosa* i *A. baumannii* na antibiotike

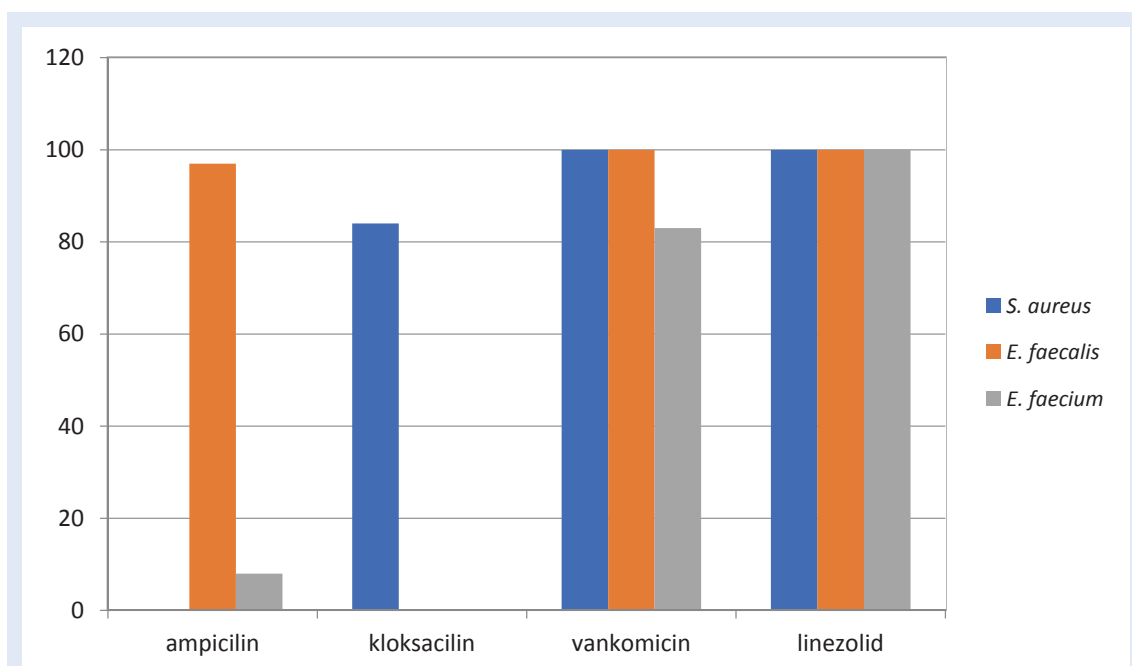
Podaci o osjetljivosti BHS-A na navedene beta-laktamske antibiotike izvedena je iz testirane osjetljivosti na penicilin.

Osjetljivost pneumokoka na oralni i parenteralni cefuroksim nije testirana zbog skupoće određivanja MIK-ova pri rutinskom testiranju, ali je na slici prikazana minimalna očekivana osjetljivost s obzirom na rezultate testiranja osjetljivosti na penicilin.

BHS-A nije testiran na ko-trimoksazol, a *H. influenzae* na makrolide zbog poznato slabe učinkovitosti ovih antibiotika na te mikroorganizme. Tetraciklin i moksifloksacin testirani su samo kod pneumokoka.

#### Osjetljivost uzročnika infekcija mokraćnih puteva

U ispitivanom razdoblju izolirano je 19037 izolata *Escherichia coli*, 4723 izolata *Klebsiella pneumoniae*



Slika 6. Osjetljivost (%) *S. aureus*, *E. faecalis* i *E. faecium* na antibiotike

*ae* i 4202 izolata *Proteus mirabilis*. Osjetljivost na oralne antibiotike prikazana je na slici 3, a na parenteralne antibiotike na slici 4.

Klepsijele pokazuju urođenu otpornost na amoksisicilin/ampicilin te se kod njih ne testira osjetljivost na taj antibiotik.

Rezultati testiranja osjetljivosti na ko-amoksiklav interpretirani su prema standardima za nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava<sup>5</sup>.

Osjetljivost na nitrofurantoin testirana je samo kod *E. coli*, s obzirom na to da se kod drugih uzročnika najčešće radi o kompliciranim infekcijama mokraćnih puteva za koje nitrofurantoin nije indiciran i za koje ne postoje europski standardi.

#### Osjetljivost nozokomijalnih patogena

U razdoblju ispitivanja izolirano je 4407 izolata *Pseudomonas aeruginosa*, 1422 izolata *Acinetobacter baumannii*, 4451 izolata *Staphylococcus aureus* te 5117 izolata *Enterococcus faecalis* i 736 izolata *Enterococcus faecium*.

Osjetljivost gram-negativnih uzročnika prikazana je na slici 5. Osjetljivost acinetobaktera na piperacilin/tazobaktam, ceftazidim i cefepim nije testirana, jer, zbog slabe učinkovitosti ovih antibiotika na acinetobaktere, za to ne postoje europski standardi.

Osjetljivost gram-pozitivnih uzročnika prikazana je na slici 6. Zbog niske osjetljivosti *S. aureus* na

penicilin/ampicilin, ovaj antibiotik nije testiran kod stafilokoka. Kloksacilin je predstavnik semi-sintetskih penicilina i ukazuje na stope na meticilin rezistentnog *S. aureus* (MRSA). Kloksacilin nije testiran kod enterokoka zbog njegove slabe učinkovitosti na enterokoke.

#### RASPRAVA

Antibiotici su dragocjeni lijekovi koji su desetljećima spašavali živote, a mnoga područja medicine napredak uvelike mogu zahvaliti invazivnim terapijskim i dijagnostičkim postupcima, mogućima samo uz profilaktičku primjenu antibiotika. Nažalost, njihova učinkovitost dovedena je u pitanje, ponajviše zbog nerazumne primjene. Najveće područje neracionalne primjene antibiotika su infekcije gornjih dišnih puteva koje su najčešće infekcije u ljudi, no otprilike samo 10 % tih infekcija izazvano je bakterijama. Mikroorganizmi koji najčešće izazivaju bakterijske infekcije gornjih dišnih puteva su BHS-A, *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Istovremeno te iste bakterije predstavljaju i sastavni dio humane mikrobiote sluznice gornjih dišnih puteva te se iz briseva nazofarinksa često mogu izolirati i u zdravih kliconoša i pacijenata u tijeku čestih virusnih infekcija. Uzimanje briseva nazofarinksa u cilju dokazivanja etiologije infekci-

ja gornjih dišnih puteva stoga se ne preporučuje, no još se uvijek često provodi u Hrvatskoj i mnogim, pretežno istočno-europskim zemljama. Sumnju na tešku bakterijsku upalu grla koju treba liječiti antibiotikom treba postaviti prvenstveno klinički, a bris grla se uzima kako bi se potvrdila dijagnoza i eventualno korigirala antimikrobna terapija<sup>6</sup>. S obzirom na to da je glavni uzročnik teških grlobolja BHS-A, i dijagnostika i terapija grlobolja usmjerena je isključivo na tog uzročnika.

Glavni pokretač razvoja rezistencije na antibiotike je neracionalna uporaba antibiotika, no prevencija i kontrola bolničkih infekcija ključni su u ograničavanju širenja jednom nastalih rezistentnih sojeva. U ime međugeneracijske solidarnosti moramo prihvatiti veću stručnu odgovornost pri propisivanju antibiotika i očuvati njihovu djelotvornost za buduće naraštaje.

Kako do sada nije opisana rezistencija BHS-A na penicilin, taj učinkovit i uskospektralni antibiotik trebao bi biti prvi lijek izbora u liječenju teške grlobolje. Osjetljivost BHS-A na druge beta-laktamske antibiotike s antistreptokoknim djelovanjem (amoksicilin, piperacilin, cefaleksim, cefazolin, cefuroksim, cefpodoksim, cefotaksim, ceftriakson, cefepim, karbapenemi) nije upitna, no zbog njihovog šireg spektra djelovanja i utjecaja na nastanak rezistencije među mikrobiotom osobe koja ih konzumira, te bi lijekove trebalo za grlobolju primjenjivati samo iznimno, kod nepodnošenja drugih oblika liječenja<sup>7</sup>. Kod preosjetljivosti na penicilin lijek izbora su makrolidi, koji se zbog ugodnije primjene često daju i šire od te namjene. Rezistencija BHS-A na tu grupu lijekova je u Hrvatskoj još uvijek ispod 10 %. U ranim godinama primjene tetraciklina registrirana je otpornost streptokoka na tetraciklin, no osjetljivost BHS-A na tetracikline danas se rutinski ne testira zbog ponude učinkovitih, a za djecu manje štetnih alternativa<sup>8</sup>.

Uz bakterije vrste *Moraxella catharrhalis* koje uglavnom uzrokuju blage samoograničavajuće infekcije, bakterijske upale srednjeg uha i sinusa najčešće uzrokuju *S. pneumoniae* i *H. influenzae*, a ponekad i BHS-A. Rezistencija na moksifloksacin

se u pneumokoka još uvijek javlja sporadično, a zbog rijetke pojavnosti rezistencije s jedne strane te postojanja uže spektralnih opcija s druge strane, osjetljivost na moksifloksacin se u pravilu ne testira kod streptokoka i hemofilusa. Visoko djelotvoran moksifloksacin treba čuvati za empirijsku terapiju teških infekcija donjih dišnih puteva ili ciljanu terapiju poznatog multiplorezistentog uzročnika (najčešće pneumokoka). Usprkos razvoju rezistencije, amoksicilin još uvijek predstavlja najbolji oralni antibiotik za liječenje ovih infekcija. Dodavanje inhibitora beta-laktamaza (klavulanske kiseline) nema nikakvog utjecaja na pneumokoke i streptokoke s obzirom na to da mehanizam rezistencije kod tih vrsta nije posredovan beta-laktamazama. Dodatak inhibitora beta-laktamaza proširit će spektar samo na hemofiluse rezistentne na amoksicilin, no tu opciju treba čuvati kao drugu liniju, ako se terapija amoksicilinom pokaže nedjelotvornom<sup>9</sup>.

Prikazana učinkovitost oralnog amoksicilina na pneumokoke (88 %) odnosi se na standardnu dozu od 3 × 500 mg, no povećanjem doze na 3 × 750 mg ili 3 × 1 g može se ostvariti djelotvornost i na pneumokoke s povišenim MIK-ovima za amoksicilin (97 % pneumokoka u Hrvatskoj)<sup>10,11</sup>. Visoko doziranje amoksicilina već je uobičajeno u pedijatrijskoj praksi u Hrvatskoj, no kod odraslih je još uvijek uvriježeno standardno doziranje koje se više ne preporučuje u empirijskoj terapiji. Izolati pneumokoka podložni terapiji oralnim penicilinom mogu se smatrati dostupnima i terapiji oralnim cefuroksimom, a za izolate smanjene osjetljivosti na penicilin trebali bi se određivati MIK-ovi za ostale beta-laktamske antibiotike, što je u rutinskom testiranju preskupo i najčešće nepotrebno ako postoje druge užespektralne opcije.

Kod bakterijske pneumonije parenteralni penicilin u višim dozama još je uvijek djelotvoran na više od 90 % pneumokoka, a amoksicilin proširuje spektar na *H. influenzae*. Kod neuspjeha beta-laktamskih antibiotika u blažih pneumonija, ili od početka težih infekcija, liječenju treba dodati i antibiotik usmjeren na atipične uzročnike, poput makrolida, tetraciklina ili kinolona<sup>12</sup>. Zbog visoke rezistencije pneumokoka na makrolide i tetracikline, u Hrvatskoj se ovi antibiotici ne mogu primijeniti kao monoterapija u liječenju pneumonija.

Najčešće bakterijske infekcije u ljudi su infekcije mokraćnog sustava (IMS), poglavito nekomplikirani cistitis, te je to najšire područje opravdane primjene antibiotika. Oko 80 % nekomplikiranih cistitisa uzrokuje *E. coli*, te je empirijsko liječenje ovih infekcija usmjereno na tog uzročnika<sup>13</sup>. Niti nakon dugogodišnje primjene nitrofurantoina *E. coli* ne pokazuje značajne stope rezistencije na ovaj antibiotik te on predstavlja dobar izbor za liječenje nekomplikiranih cistitisa<sup>14</sup>. U novije vrijeme na hrvatskom tržištu pojavili su se i drugi ne-beta-laktamski antibiotici (fosfomicin, nitroksolin), namijenjeni istoj indikaciji. Moguć razvoj rezistencije na ove antibiotike treba pratiti u nadolazećim godinama.

*E. coli* pokazuje dobru osjetljivost na beta-laktamske antibiotike izuzev ampicilina/amoksisilina. Dodavanje inhibitora beta-laktamaza uvelike vraća djelotvornost amoksisilinu kad se radi o enterobakterijama grupe *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. Mirabilis*, no *P. mirabilis* i poglavito *K. pneumoniae* razvili su značajnu rezistenciju na većinu beta-laktama, uključujući ko-amoksiklav i cefalosporine treće generacije, što predstavlja izazov u liječenju kompliciranih IMS-a. Rezistencija na karbapeneme još nije vidljiva u značajnim stopama, no širenje sojeva koji proizvode karbapenemaze predstavlja velik problem prvenstveno kod *K. pneumoniae*<sup>15,16</sup>. Za sada se enterobakterije otporne na karbapeneme javljaju uglavnom kao uzročnici infekcija povezanih s bolničkom skrbi.

U liječenju izvanbolničkih IMS-a najveći problem predstavljaju enterobakterije otporne na ko-trimoksazol i kinolone, antibiotike koji dobro prodiru u prostatu, imaju najbolji učinak na eradikaciju bakterija iz mokraćnog sustava, stoga predstavljaju osnovu terapije kompliciranih IMS-a, poglavito IMS-a u muškaraca. Rezistencija na ko-trimoksazol se u Hrvatskoj bilježi već dugi niz godina te se taj antibiotik već dugo ne koristi u empirijskoj terapiji IMS-a, no ne treba na njega zaboraviti pri ciljanoj terapiji i eventualnoj deeskalaciji terapije kad je uzročnik infekcije poznat<sup>14</sup>. Rezistencija *E. coli* na kinolone polako se razvijala tijekom posljednjih dvaju desetljeća, i dosegla skoro 20 %<sup>4</sup>. Uporabu kinolona treba ograničiti na komplicirane infekcije mokraćnog sustava, a empirijski započetu terapiju kinolonima deeskalirati ako je to moguće.

Iako se manje od 10 % sveukupno potrošenih antibiotika koristi u bolnicama, koncentracija pacijenata koji primaju antibiotike i pacijenata podložnih infekcijama pruža mogućnost širenja multiplorezistentnih bakterija. Iako enterobakterije otporne na karbapeneme predstavljaju sve veću prijetnju, najveći problem u Hrvatskoj predstavljaju *P. aeruginosa* i *A. baumannii*, otporni na karbapeneme. Dok je otpornost na karbapeneme u *P. aeruginosa* prisutna već dugi niz godina i polagano raste u zadnjem desetljeću, otpornost na karbapeneme u *A. baumannii* se naglo proširila nakon 2008. i doseže preko 80 %<sup>4</sup>. Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (European center for disease prevention and control, ECDC) *A. baumannii* uključio je u praćenje rezistencije tek 2013. i pokazalo se da je na karbapeneme rezistentan acinetobakter endemičan u velikom dijelu južne i istočne Europe<sup>18</sup>. Liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama otpornima na karbapeneme zasniva se najviše na primjeni kolistina, starog antibiotika koji se dugo upotrebljavao u veterini, ali ne i humanoj medicini. Pokazalo se da je toksičnost, zbog koje se kolistin prestao koristiti u humanoj medicini, precijenjena, a uz pravilno doziranje kolistin postiže dobar učinak na današnje multiplorezistentne gram-negativne uzročnike<sup>19</sup>. Otpornost na kolistin u Hrvatskoj se za sada javlja sporadično, no zabrinjava otkriće plazmidski posredovane rezistencije, prvenstveno u enterobakterija<sup>20</sup>. Među novim antibiotičima s djelotvornošću na gram-negativne bakterije koji dolaze u kliničku uporabu ima najviše novih kombinacija beta-laktama s inhibitorima koji nude rješenja za na karbapeneme otporne enterobakterije i pseudomonase, no, nažalost, ne i acinetobaktere.

Iako incidencija MRSA-a u mnogim europskim zemljama pokazuje tendenciju pada, u posljednjem desetljeću ovaj uzročnik još uvijek predstavlja jednog od glavnih nozokomijalnih patogena<sup>18</sup>. U Hrvatskoj je trend laganog pada MRSA-a registriran nakon 2008. posljednjih godina zaustavljen<sup>4</sup>. Na vankomicin otporni sojevi u Hrvatskoj nisu zabilježeni, a otpornost na linezolid javlja se sporadično<sup>4</sup>. Rezistencija na vankomicin je, međutim, registrirana u enterokoka, isprva sporadično, a posljednje tri godine je u usponu i javlja se u



mnogim centrima Hrvatske. Iako patogeni potencijal enterokoka nije ravan patogenom potencijalu *S. aureus*, porast učestalosti na vankomicin rezistentnih enterokoka (VRE) zabrinjava jer je sve više pacijenata podložnih infekcijama uzrokovanim i slabim patogenima. Osim toga, gene za rezistenciju na vankomicin je relativno lako preneti iz enterokoka u stafilokoke *in vitro*, pa je uz veću rasprostranjenost VRE-a za očekivati da će se pospješiti *in vivo* unos gena za rezistenciju u epidemiološki uspješne klonove *S. aureus*<sup>21</sup>.

### ZAKLJUČCI

Iako je rezistencija bakterija na antibiotike globalni problem, ipak se stope rezistencije značajno razlikuju od zemlje do zemlje, a kad se radi o bolničkim patogenima onda i od ustanove do ustanove. Praćenje rezistencije na antibiotike u vlastitoj sredini predstavlja jedan od prvih koraka u razumnoj uporabi antibiotika. Činjenica je da smo dugi niz godina antibiotike koristili rukovođeni jedino idejom učinkovitosti i komfora primjene antibiotika kod pojedinog pacijenta. U ime međugeneracijske solidarnosti moramo očuvati, a po mogućnosti i vratiti djelotvornost antibiotika i za buduće naraštaje te prihvatiti veću stručnu odgovornost pri propisivanju ovih dragocjenih lijekova.

### Zahvale

Iskrene zahvale svim članovima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske koji svojim podacima omogućuju analizu kretanja rezistencije na nacionalnoj razini. Posebna zahvala djelatnicima Referentnog centra za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike pri Klinici za infektivne bolesti koji restiranjem posebnih izolata i provođenjem vanjske kontrole testiranja osjetljivosti na antibiotike podržavaju mrežu laboratorija koji sudjeluju u praćenju rezistencije i osiguravanju visoku kvalitetu prikazanih rezultata.

Praćenje rezistencije na antibiotike odvija se uz potporu Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu širenja rezistencije (ISKRA) Ministarstva zdravstva.

**Izjava o sukobu interesa:** autorice izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

### LITERATURA

1. The Parliament Magazine [Internet]. Antibiotic resistance: A silent tsunami. [cited 2018 May 15]. Available from: <https://www.theparliamentmagazine.eu/articles/news/antibiotic-resistance-silent-tsunami>.
2. Community network under Decision No 1082/2013/EU of the European Parliament and of the Council of 22 October 2013 on serious cross-border threats to health and repealing Decision No 2119/98/EC [Internet]. [cited 2018 May 15]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/preparedness\\_response/docs/decision\\_serious\\_crossborder\\_threats\\_22102013\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/preparedness_response/docs/decision_serious_crossborder_threats_22102013_en.pdf).
3. World Health Organization. [Internet]. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. [cited 2018 May 15]. Available from: [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf).
4. Tambić Andrašević A, Tambić T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2016. godini. In: Tambić Andrašević A, Tambić T (eds). Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2017:9-113.
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. [Internet]. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. [cited 2018 May 16]. Available from: <http://www.eucast.org>.
6. Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D, Matanović SM, Bejuk D, Puzevski D et al. Iskra guidelines on sore throat: diagnostic and therapeutic approach-Croatian national guidelines. *Lijec Vjesn* 2009;131:181-91.
7. Bisno AL. Are Cephalosporins Superior to Penicillin for Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis? *Clin Infect Dis* 2004;38:1535-7.
8. Lowbury EJJ, Cason JS. Aureomycin therapy for *S. pyogenes* in burns. *Br Med J* 1954;i:914-5.
9. NICE guideline [Internet]. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. [cited 2018 May 16]. Available from <https://cks.nice.org.uk/otitis-media-acute>.
10. Craig, Andes. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:255-9.
11. de Velde, de Winter BC, Koch BC, van Gelder T, Mouton JW, COMBACTE-NET consortium. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2909-17.
12. Wiersinga WJ1, Bonten MJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Neth J Med* 2018;76:4-13.
13. Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:113-9.
14. Škerk V, Tambić Andrašević A, Sušić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih Infektol Glasn 2014;34:177-81.
15. Jelic M, Butić I, Plečko V, Ciprić I, Jajić I, Bejuk D et al. KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Croatia: A Nationwide Survey. *Microb Drug Resist* 2016;22: 662-7.

16. Jelić M, Škrlin J, Bejuk D, Koščak I, Butić I, Gužvinec M et al. Characterization of Isolates Associated with Emergence of O X A-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Croatia. *Microb Drug Resist* 2017; Forthcoming.
17. Payerl Pal M, Tambić Andrašević A. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. In: Tambić Andrašević A, Tambić T (eds). *Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. g.* Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2015:157-78.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
19. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarowski A 3rd et al. Resurgence of Colistin: A Review of Resistance, Toxicity, Pharmacodynamics, and Dosing. *Pharmacotherapy* 2010;30:1279-91.
20. Liu Y, Wang Y, Walsh T, Yi L X, Zhang R, Spencer J et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Inf Dis* 2015;16:161-8.
21. Nobel WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;72:195-8.