

# Kontrola rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj

**Arjana TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ,**  
*prof. dr. sc., dr. med., specijalist mikrobiolog*

Klinika za infektivne bolesti  
"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

## Ključne riječi

*antibiotici*  
*rezistencija*  
*organizacija*

## Key words

*antibiotics*  
*resistance*  
*organization*

**Primljeno:** 2009-09-07

**Received:** 2009-09-07

**Prihvaćeno:** 2009-11-23

**Accepted:** 2009-11-23

## Uvod

Problem razvoja otpornosti bakterija na antibiotike u uporabi već je nagovjestio Alexander Fleming paralelno s uvođenjem penicilina u kliničku praksu početkom 40-ih godina 20. stoljeća. Sedamdesetak godina nakon uvođenja prvog antibiotika otpornost bakterija na antibiotike predstavlja jedan od vodećih problema današnje medicine. U mnogim granama moderne medicine postižu se odlični uspjesi u liječenju teških bolesti zahvaljujući invazivnim dijagnostičkim i terapijskim zahvatima te radikalnim kemoterapijskim protokolima tijekom kojih se bolesnika svjesno izlaže visokom riziku od nastanka infekcija. Takav

Stručni rad

Gubitak djelotvornosti antibiotika ugrožava napredak u mnogim granama medicine. Europska Unija, stoga, traži od svih svojih zemalja članica da organiziraju praćenje rezistencije na antibiotike u klinički značajnih bakterija, praćenje potrošnje antibiotika u zemlji, edukaciju o racionalnoj potrošnji antibiotika djelatnika u zdravstvu i građana te da sve te aktivnosti koordinira jedno interdisciplinarno tijelo pri vladi (engl. *intersectoral coordinating mechanism*, ICM). U Hrvatskoj su aktivnosti praćenja rezistencije na antibiotike započele 1996. g. osnivanjem Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske. Hrvatska se uključila u europske projekte praćenja rezistencije i potrošnje antibiotika (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS i European Surveillance of Antimicrobial Consumption, ESAC) od samih njihovih osnutaka, a 2006. g. osnovana je Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi RH kao hrvatski ICM. Hrvatska se ubraja u europske zemlje s visokom potrošnjom antibiotika i posljedično visokim stopama rezistencije na mnoge antibiotike.

## Antibiotic resistance control in Croatia

Professional paper

The loss of antibiotics jeopardizes the progress in many fields of medicine. Therefore the European Union expects every member country to organize the surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption, education on rational antibiotic use for health professionals and citizens and to have a governmental *Intersectoral coordinating mechanism* (ICM) that will coordinate all the activities related to antibiotic resistance control. Antibiotic resistance surveillance in Croatia started with the foundation of the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance at the Croatian Academy of Medical Sciences in 1996. Croatia readily joined the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) and the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) and in 2006 the Croatian ICM (Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike, ISKRA) was founded at the Croatian Ministry of Health and Social Welfare. Croatia belongs to a group of European countries with high antibiotic consumption and consequently high resistance rates for many antibiotics.

rizik je prihvatljiv dok na raspolaganju imamo djelotvorne antibiotike, no stečena otpornost na antibiotike uvelike kompromitira ishod liječenja infektivnih bolesti. Činjenica je i da se suočavamo s nestašicom novih antibiotika koji bi na nov način ubijali bakterijske stanice i nadvladavali mehanizme otpornosti bakterija na postojeće antibiotike. Vodeće svjetske institucije na području zdravstva prepoznaju otpornost na antibiotike kao vodeći problem moderne medicine [1, 2, 3]. Svjetska zdravstvena organizacija ističe nužnost edukacije o racionalnoj primjeni antibiotika kako onih koji antibiotike propisuju i izdaju tako i pacijenata koji antibiotike konzumiraju te naglašava ulogu državnih struktura u promicanju edukacije i kontrole

uporabe antibiotika i širenja infekcija [1]. Prve konferencije koje je Komisija Europske Unije posvetila problemu otpornosti na antibiotike bile su one u Copenhagenu 1998. g. te Visbyu i Bruxellesu 2001. g., a u posljednje vrijeme svaka članica Europske Unije za vrijeme svojeg predsjedavanja Europskom Unijom jedan od sastanaka iz područja medicine posveti problemu otpornosti na antibiotike sugerirajući da je to jedan od vodećih medicinskih problema ne samo u očima medicinske struke već i državnih struktura. U Hrvatskoj je praćenje otpornosti bakterija na antibiotike na nacionalnoj razini počelo 1996. g. osnutkom Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske, jasne smjernice kontrole širenja otpornosti bakterija na antibiotike u svim njenim aspektima izložila je Vlada Republike Hrvatske u Nacionalnom programu za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike usvojenom 2008. g. Bitne odredbe hrvatskog nacionalnog programa za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike zasnivaju se na rezoluciji Vijeća Europske Unije (*Council Resolution*, 8 June 1999) te preporukama Vijeća Europske Unije o razumnoj uporabi antibiotika u humanoj medicini 2002/77/EC (*Recommendation on prudent use of antimicrobial agents in human medicine*), a uključuju aktivnosti na području praćenja otpornosti bakterija na antibiotike, praćenja potrošnje antibiotika, promicanja dobre kliničke prakse u primjeni antibiotika, edukacije o racionalnoj primjeni antibiotika, kontrole širenja bolničkih infekcija i kontrole širenja rezistentnih sojeva, unaprjeđenja informatizacijske tehnologije, znanstvenih istraživanja i međunarodne suradnje u izmjeni informacija o otpornosti bakterija na antibiotike. Sve navedene aktivnosti na području kontrole otpornosti na antibiotike u Hrvatskoj usklađuje Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), interdisciplinarno koordinirajuće tijelo (engl. *intersectoral coordination mechanism*, ICM) osnovano 2006. g. pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi (MZSS) u skladu s preporukama Europske Unije.

## Praćenje otpornosti bakterija na antibiotike

Bakterijski sojevi otporni na antibiotike obično nisu virulentniji od sojeva iste bakterijske vrste koji pokazuju dobru osjetljivost na antibiotike [4, 5]. Ishod infekcija uzrokovanih multiplorezistentnim bakterijama je, međutim, češće nepovoljan negoli ishod infekcija uzrokovanih osjetljivim uzročnicima. Razlog tomu je češća neodgovarajuća empirijska terapija ili manje učinkoviti antibiotici koji stoje na raspolaganju za liječenje infekcija uzrokovanih multiplorezistentnim bakterijama [6, 7]. U svakoj sredini je neophodno dobro poznavati očekivane patogene i pratiti njihovu osjetljivost na antibiotike kako bi se na tome zasnivala što bolje osmišljena empirijska terapija.

U Hrvatskoj se rezistencija sustavno prati od 1996. g., kad je osnovan Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). U radu Odbora sudjeluju voditelji mikrobioloških laboratorija te

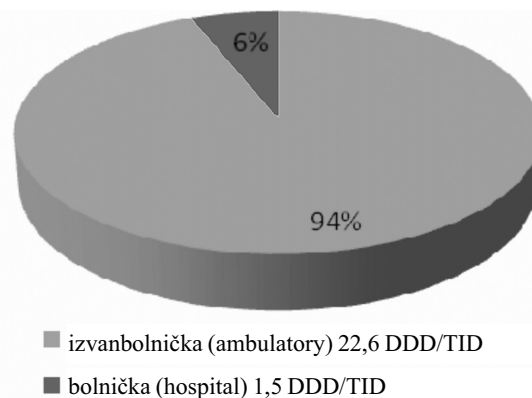
stručnjaci iz područja infektologije i kliničke farmakologije. Od 2003. g. pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" djeluje Referentni centar MZSS za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike, koji usko suraduje s Odborom AMZH na zajedničkom programu prikupljanja podataka o osjetljivosti rutinski izoliranih bakterijskih izolata u pojedinim regijama Hrvatske. Od samog početka praćenja otpornosti na antibiotike bilo je vidljivo da je među laboratorijima nužna standardizacija testiranja osjetljivosti na antibiotike te je kao službeni hrvatski standard prihvaćeno testiranje prema naputcima tekućih Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) odnosno nekadašnjih National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS) dokumenata [8]. Odbor AMZH održava redovite sastanke dva puta godišnje na kojima se komentira pojava novih mehanizama rezistencije bakterija i načini njihove detekcije te usvajaju tekuće promjene u metodologiji testiranja osjetljivosti. Zahvaljujući dobroj usklađenosti u testiranju osjetljivosti na antibiotike Hrvatska će biti spremna usvojiti European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) standarde u testiranju osjetljivosti na antibiotike čim budu dovršeni, što u mnogim europskim zemljama predstavlja znatan problem. U sistemu prikupljanja podataka iz rutine bitno mjesto zauzima redovito provođenje vanjske kontrole testiranja osjetljivosti na antibiotike koje se provodi dva puta godišnje. Prema rezultatima vanjske kontrole hrvatski mikrobiološki laboratoriji pokazuju visoki stupanj standardizacije i reproducibilnosti te se može smatrati da su prikupljeni podaci o stopama rezistencije vjerodostojni. Rezultati praćenja otpornosti u Hrvatskoj dostupni su na [www.amzh.hr](http://www.amzh.hr) i redovito se objavljuju *in extenso* u godišnjem izvješću AMZH i Referentnog centra za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike [9, 10, 11].

Na sastanku "The Microbial Threat" 1998. g. u Copenhagenu, koji je organizirala Europska Unija, naglašena je važnost sustavnog praćenja otpornih mikroorganizama te da se zemlje članice EU značajno razlikuju u stupnjevima otpornosti određenih bakterija na pojedine antibiotike [12, 13] no bilo je teško međusobno uspoređivati podatke s obzirom na različitu metodologiju prikupljanja podataka i testiranja osjetljivosti na antibiotike. Tako je Europska komisija (Directorate General Health and Consumer Protection) odlučila financirati European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) koji je započeo s radom 1999. g. U okviru EARSS-a prikupljaju se podaci o invazivnim sojevima ograničenog broja bakterijskih vrsta i za ograničen broj antibiotika kako bi se izbjegle razlike među državama u laboratorijskim metodama testiranja osjetljivosti i interpretaciji nalaza koji ne uključuju invazivne sojeve. Hrvatska sudjeluje u EARSS-u od 2001. g., što nam je uvelike pomoglo u definiranju glavnih problema rezistencije u Hrvatskoj u usporedbi s drugim europskim državama [14]. Hrvatska se kao i većina južnih

europskih država ubraja u zemlje s visokim (25 % – 50 %) udjelom multirezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA). Udio *Escherichia coli* invazivnih sojeva otpornih na III. generaciju cefalosporina je u Hrvatskoj još uvijek nizak (< 5 %) kao i u mnogim zemljama zapadne i sjeverne Europe, dok otpornost na kinolone polako, ali kontinuirano raste u svim europskim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj. Hrvatska se, međutim, još uvijek ne nalazi među zemljama s jako visokim stopama (> 25 %) rezistencije na kinolone. Nasuprot tome Hrvatska je među zemljama s najvišim stopama *Klebsiella pneumonia* invazivnih sojeva otpornih na III. generaciju cefalosporina (> 50 %) i *Pseudomonas aeruginosa* invazivnih sojeva otpornih na karbapeneme (25 % – 50 %). Od 2010. g. program praćenja otpornosti na antibiotike u Europi bit će uključen u globalni program praćenja na području zaraznih bolesti, The European Surveillance System (TESSy) Europskog centra za sprječavanje i kontrolu bolesti (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC).

### Praćenje potrošnje antibiotika

Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike nužno je upotpuniti praćenjem potrošnje antibiotika, s obzirom da je to jedan od osnovnih pokretača razvoja rezistencije [15]. Tako je Europska komisija (Directorate General Health and Consumer Protection) ubrzo nakon projekta o praćenju rezistencije (European Antibiotic Surveillance System, EARSS) pokrenula i projekt praćenja potrošnje antibiotika (European Surveillance of Antibiotic Consumption, ESAC). Početak ESAC projekta bio je posvećen metodologiji prikupljanja podataka koju je bilo teško objediniti za sve europske države, a u mnogim zemljama nije ni bilo sustavnog praćenja potrošnje antibiotika. Podatke o potrošnji antibiotika moguće je dobivati kroz sistem praćenja prodaje (veleprodaje ili maloprodaje) ili kroz sistem naplate recepata za antibiotike u zemljama gdje su svi antibiotici podložni naplati kroz zdravstveno osiguranje. Potrošnja se može izražavati u broju prodanih/potrošenih paketića ili u broju definiranih dnevnih doza (DDD) prikazano u odnosu na različite denominatore. U okviru ESAC-a podaci se izražavaju kao broj DDD na tisuću stanovnika dnevno (engl. *thousand inhabitants daily*, TID). Podaci o potrošnji antibiotika se prikupljaju na petoj, a objavljuju na trećoj razini WHO ATC/DDD klasifikacije. Hrvatska se uključila u ESAC od samog njegovog osnutka 2001. g. s podacima o potrošnji dobivenim od veleprodaje. Hrvatska je među zemljama koje su u mogućnosti odvojeno prikazati bolničku i izvanbolničku potrošnju te nam je poznato da se preko 90 % antibiotika potroši u izvanbolničkom liječenju (slika 1). I po bolničkoj [16] i po izvanbolničkoj [17] potrošnji Hrvatska se ubraja u zemlje s visokom potrošnjom antibiotika. Bolnička potrošnja antibiotika u Europi se 2002. g. kretala od 3,9



**Slika 1.** Bolnička i izvanbolnička potrošnja antibiotika u Hrvatskoj 2008. g.

**Figure 1.** Hospital and ambulatory antibiotic consumption in Croatia in 2008

DDD/TID u Finskoj i Francuskoj do 1,3 DDD/TID u Norveškoj i Švedskoj sa srednjom potrošnjom od 2,1 DDD/TID [16]. U Hrvatskoj je bolnička potrošnja 2002. g. iznosila 2,5 DDD/TID [16, 18]. Izvanbolnička potrošnja antibiotika u Europi se 2003. g. kretala od 31,4 DDD/TID u Grčkoj do 9,8 DDD/TID u Nizozemskoj uz prosječnu potrošnju od 20,1 DDD/TID [17]. U Hrvatskoj izvanbolnička potrošnja u 2003. g. je iznosila 23,6 DDD/TID [19]. Od 2003. g. bolnička potrošnja u Hrvatskoj ima tendenciju pada i u 2008. g. iznosi 1,5 DDD/TID [19]. Izvanbolnička potrošnja je u Hrvatskoj naglo porasla 2002. g. (22,9 DDD) zbog povećane potrošnje ko-amoksiklava [18]. Do povećane potrošnje u DDD je došlo ne zbog povećanog propisivanja (broj paketića je ostao podjednak prethodnoj godini), već zbog uvođenja nove formule ko-amoksiklava za dvokratno doziranje koje sadrži veću količinu amoksicilina u dnevnoj dozi u usporedbi s preparatom za doziranje tri puta dnevno [20]. Od tada izvanbolnička potrošnja pokazuje stalne visoke vrijednosti uz neznatan pad potrošnje u 2008. g. (22,6 DDD/TID) [19]. U okviru osnovnog ESAC praćenja bolnička potrošnja antibiotika je prikazana u vrlo grubim podacima (izražena na 1000 stanovnika dnevno) te je Odbor u sklopu APUA Croatia inicijative od 2004. g. započeo pratiti bolničku potrošnju antibiotika koristeći podatke bolničkih ljekarni i broj bolničkih dana i primitaka kao denominatore. U sklopu druge i treće faze ESAC projekta započeti su podprojekti o detaljnijoj analizi potrošnje antibiotika u bolnicama, domovima za umirovljenike te izvanbolničkoj sredini, a poseban projekt čini analiza socioekonomskih pokazatelja koji bi mogli utjecati na različitu potrošnju antibiotika u različitim zemljama Europe. Od 2011. g. program praćenja potrošnje antibiotika u Europi bit će uključen u globalni program praćenja na području zaraznih bolesti, The European Surveillance System (TESSy) Europskog centra za sprječavanje i kontrolu bolesti (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC).

## MATRA projekt

Na prijedlog Referentnog centra MZSS za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH je 2005. g. apliciralo za MATRA predpristupni (Matra Pre-Accession Programme, MPAP) projekt Nizozemske vlade s temom "Antimicrobial resistance surveillance in human medicine". MATRA dolazi od nizozemskog pojma "Nizozemci za socijalnu tranziciju" ("maatschappelijke transformatie", MATRA). Nizozemska vlada je odobrila projekt prepoznajući da s jedne strane upravo Nizozemska ima stručnjake koji na tom području mogu značajno doprinjeti uspjehu projekta te da s druge strane u Hrvatskoj postoji kvalitetna struktura i organizacija koja može jamčiti uspjeh projekta. Ciljevi projekta su bili:

1. uspostaviti interdisciplinarno tijelo za koordiniranje svih aktivnosti na području rezistencije bakterija na antibiotike (engl. *intersectoral coordination mechanism*, ICM) pri MZSS Republike Hrvatske
2. ojačati već postojeće sisteme praćenja rezistencije na antibiotike i praćenja potrošnje antibiotika u Hrvatskoj
3. uspostaviti sistem pisanja i implementacije nacionalnih smjernica o primjeni antibiotika

U okviru ovog projekta koji je trajao od 1. siječnja 2006. do 30. lipnja 2008. g. osnovana je 2006. g. pri MZSS RH Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) u čijem sastavu se nalaze i predstavnici Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta RH te Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodnoga gospodarstva RH. Jedan od prvih zadataka ISKRA-e bilo je donošenje Nacionalnog programa za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike kojeg je Vlada RH usvojila krajem 2008. g. U okviru nacionalnog programa za kontrolu rezistencije na antibiotike ISKRA je praćenje rezistencije bakterija na antibiotike dodjelila Odboru za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike AMZH i Referentnom centru za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike MZSS, institucijama koje su već uhodale sve segmente praćenja rezistencije: kontinuiranu edukaciju onih koji podatke pružaju, zajedničko dogovaranje i standardizaciju metodologije testiranja osjetljivosti na antibiotike kroz redovite sastanke, vanjsku kontrolu kvalitete izvođenja testova osjetljivosti na antibiotike, suradnju s inozemnim institucijama. Daljnji napredak u načinu prikupljanja i analize podataka o rezistenciji na antibiotike i potrošnji antibiotika uvelike će ovisiti o razvoju informatizacije u zdravstvu te se u budućnosti očekuje elektroničko povezivanje mikrobioloških laboratorija te povezivanje sustava Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i Agencije za medicinske proizvode i lijekove. Tijekom MATRA projekta hrvatskim su stručnjacima bili dostupni internacionalni,

poglavito nizozemski stručnjaci kao konzultanti u pisanju nacionalnih smjernica o racionalnoj primjeni antibiotika. Kao osnova pisanja ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica usvojeni su principi AGREE metodologije (engl. *Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation, AGREE*) [21, 22] po kojoj se revidiraju postojeće nacionalne i internacionalne smjernice diljem Europe. Osnovni principi uključuju sljedeće postavke:

- navodi u smjernicama se zasnivaju na dokazima (engl. *evidence based medicine*)
- smjernice predstavljaju konsenzus svih zainteresiranih društava i institucija
- smjernice podliježu vanjskoj recenziji
- smjernice se prije donošenja konačnog dokumenta pilotiraju u praksi i otvorene su određeno razdoblje za komentare pojedinaca i stručnih društava

Do sada su objavljene ISKRA nacionalne smjernice za kontrolu meticilin rezistentnog *S. aureus* (MRSA) [23], uroinfekcije [24] i grlobolju [25] dok su smjernice o kirurškoj profilaksi pred objavljivanjem. Smjernice imaju namjenu pomoći liječnicima propisivačima antibiotika u odluci kada i koji antibiotik primijeniti u svakodnevnoj praksi uz važne napomene o čestim zabludama u dijagnosticiranju i liječenju infektivnih bolesti u praksi.

## Edukacija građana o posljedicama zlouporabe antibiotika – javne kampanje

Samoinicijativno liječenje antibioticima bez savjeta liječnika te pritisak pacijenta na liječnika za propisivanjem antibiotika su prepoznati kao bitni čimbenici u poticanju prevelike potrošnje antibiotika [1, 26]. U europskoj studiji o samoliječenju antibioticima u Hrvatskoj je 2 % građana dobilo antibiotik u ljekarni bez liječničkog recepta, a preko 40 % ih je u prethodnoj godini dana konzumiralo antibiotik po preporuci liječnika [26]. Velik broj građana u Hrvatskoj se izjasnio da, iako u prethodnih godinu dana nisu konzumirali antibiotik bez liječničkog recepta, u slučaju određenih tegoba (zubobolje, uhobolje, grlobolje, kašlja) samoinicijativno bi uzeli antibiotike, najčešće one koji su im ostali od prethodne terapije [26]. Bolju edukaciju građana o načinu sprječavanja nastanka i širenja infekcija te razlozima čuvanja antibiotika pokušava se postići već u okviru osnovnoškolskog i srednješkolskog obrazovanja kroz europski edukacijski program, e-Bug projekt [27]. Neke zemlje, visoki potrošači antibiotika, su uspjele smanjiti potrošnju antibiotika intenzivnim javnim kampanjama i edukacijom građana [28, 29]. U svrhu skretanja pažnje javnosti na problem gubitka djelotvornosti antibiotika zbog njihove neracionalne uporabe ECDC je po prvi puta 2008. g. proglasio 18. studenog Europskim danom svjesnosti o antibioticima (engl. *European Antibiotic*



**Slika 2.** Edukativni letak za građane o nužnosti racionalnije primjene antibiotika  
**Figure 2.** Public educative leaflet about the necessity for rational antibiotic usage

Awareness Day, EAAD), koji je u mnogim zemljama Europe, pa tako i Hrvatskoj prikladno obilježen. Na sam dan održan je Simpozij povodom obilježavanja EAAD u Zagrebu, a tijekom studenog i prosinca održano je i nekoliko znanstveno-stručnih sastanaka na tu temu u drugim hrvatskim gradovima. U sezoni učestalih respiratornih infekcija u kojoj se najčešće bespotrebno propisuju antibiotici, podijeljeno je 2008./2009. g. ordinacijama primarne zdravstvene zaštite i ljekarnama 10 000 postera i 200 000 informativnih letaka za građane (slika 2). U zimskoj sezoni 2009./2010. g. javna kampanja je upotpunjena televizijskim i radio spotovima na temu nepotrebne uporabe antibiotika. Bolja edukacija kako djelatnika u zdravstvu tako i građana najvažniji je put očuvanja djelotvornosti antibiotika.

**Zaključak**

Zahvaljujući dobro organiziranom praćenju rezistencije i potrošnje antibiotika znamo da se Hrvatska ubraja u europske zemlje s visokom potrošnjom antibiotika i posljedično visokim stopama rezistencije na mnoge antibiotike.

Takva situacija zahtijeva intenzivnu akciju usmjerenu na racionalizaciju uporabe antibiotika u Hrvatskoj. ISKRA je prve aktivnosti usmjerila na edukaciju građana preko javnih kampanja, a pisanjem ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica o primjeni antibiotika u određenim indikacijama pokušava se pomoći liječnicima u odlučivanju kada i koji antibiotik primijeniti u praksi. Poseban problem predstavlja širenje multiplo rezistentnih sojeva u hrvatskim bolnicama te bi trebalo intenzivirati aktivnosti usmjerene na jačanje timova za kontrolu bolničkih infekcija i timova za antimikrobnu terapiju. U sklopu europskih programa edukacije tijekom specijalizacije iz kliničke mikrobiologije i specijalizacije iz infektologije istaknuto mjesto imaju upravo područja kontrole bolničkih infekcija i pružanje konzultacija liječnicima ostalih medicinskih struka o racionalnoj antimikrobnoj terapiji.

**Literatura**

- [1] WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance, 2001. Dostupno na: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001\\_2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2.pdf)
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. A public health action plan to combat antimicrobial resistance, 2001. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/Drugresistance/actionplan/aactionplan.pdf>
- [3] European Centre for Diseases Prevention and Control and European Medicines Agency Technical Report. The bacterial challenge: time to react, 2009. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu) i [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
- [4] Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 1998;158:182–189.
- [5] Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, i sur. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:166–174.
- [6] Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2007;60:855–863.
- [7] Kang CI, Kim SH, Park WB, i sur. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:760–766.
- [8] CLSI; Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Information Supplement; 2008;29:3.
- [9] Tambić Andrašević A, Tambić T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2006. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2006. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2007:9–99.
- [10] Tambić Andrašević A, Tambić T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2007. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2008:9–96.

- [11] Tambić Andrašević A, Tambić T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2008. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2008. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2009:9–98.
- [12] Rahal K, Wang F, Schindler J, i sur. Reports on surveillance of antimicrobial resistance in individual countries. *Clin Infect Dis* 1997;24:S69–75.
- [13] Kresken M, Wiedmann B. Development of resistance in the past decade in central Europe. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18:235–42.
- [14] European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS Annual Report 2008. RIVM, Bilthoven, the Netherlands 2009. [www.rivm.nl/earss/](http://www.rivm.nl/earss/)
- [15] Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, i sur. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1722–1730.
- [16] Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H, and the ESAC Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries. Results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002) *J Antimicrob Chemother* 2006;58: 159–67.
- [17] Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, i sur. European surveillance of antimicrobial consumption: outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:401–407.
- [18] Tambić Andrašević A, Payerl Pal M. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. U: Tambić T, Tambić Andrašević A, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2004:99–103.
- [19] Payerl Pal M, Tambić Andrašević A. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2008. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2009:115–128.
- [20] Ferech M, Hendrickx E, Mittermayer H, i sur. Critical assessment of the volume of systemic outpatient use of penicillins in Europe. Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). American Society for Microbiology, 2004: 0–1610.
- [21] MacDermid JC, Brooks D, Solway S, Switzer-McIntyre S, Brosseau L, Graham ID. Reliability and validity of the AGREE instrument used by physical therapists in assessment of clinical practice guidelines. *BMC Health Services Res* 2005;5:1–12.
- [22] Prins JM, Kullberg BJ, Gyssens IC. National guidelines for the use of antibiotics in hospitalised adult patients: the SWAB guidelines revisited. *Neth J Med* 2005;63:288–290.
- [23] Kalenić S, Pal MP, Paklčevski W i sur. Guidelines for prevention, control and treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Lijec Vjesn* 2008;130:7–32.
- [24] Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S. ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections- Croatian National Guidelines. *Lijec Vjesn* 2009;131: 105–118.
- [25] Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D, i sur. ISKRA guidelines on sore throat: diagnostic and therapeutic approach-Croatian National Guidelines. *Lijec Vjesn* 2009;131:181–191.
- [26] Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JGM, Mechtler R, i sur. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:452–459.
- [27] Europski edukacijski program, e-Bug projekt <http://www.e-bug.eu/>
- [28] Goossens H, Guillemot D, Ferech M, i sur. National campaigns to improve antibiotic use. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:373–379.
- [29] Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, i sur. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1722–1730.