

Infektološki glasnik

Croatian Journal of Infection

ZNANSTVENO-STRUČNI ČASOPIS ZA INFЕКТОLOGIJU

Godište 35., broj 4., str. 85–144.
Zagreb, listopad – prosinac 2015.

4/2015

ISSN 1331-2820

UDK 616.9



- 86 Riječ Uredništva**
Znanstveni i stručni radovi
- 89** USPON I PAD REZISTENTNIH BAKTERIJA
- 97** POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U MEĐIMURJU
- 105** DOBRODOŠLI U NADOLAZEĆE TREĆE DOBA ANTIMIKROBNE TERAPIJE
- 117** KOLISTIN: STARI LIJEK ZA LIJEČENJE NOVIH MULTIPLOREZISTENTNIH BAKTERIJA
- 129** SAMOLIJEČENJE ANTIBIOTICIMA – EDUKACIJOM DO PREVENCIJE
- 135** NOZOKOMIJALNA SEPSA UZROKOVANA BAKTERIJOM *ACINETOBACTER BAUMANNII* U DJEVOJČICE S PNEUMOKOKNOM PNEUMONIJOM I NOVOOTKRIVENOM AUTOIMUNOM BOLEŠĆU
- 139** **Novosti u sprječavanju, dijagnostici i liječenju infektivnih bolesti**
- 141** **Epidemiološki izvještaj**

INFEKTOLOŠKI GLASNIK

ISSN 1331-2820
UDK 616.9**ZNANSTVENO-STRUČNI ČASOPIS ZA INFEKTOLOGIJU**
CROATIAN JOURNAL OF INFECTIONPrethodnik Infektološkog glasnika je Bilten Klinike za infektivne bolesti
»Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu. Prvi broj Biltena tiskan je 1981. godine.**GODIŠTE** **35** **LISTOPAD–PROSINAC** **2015** **BROJ** **4** **STR.** **85–144**
VOLUME **OCTOBER–DECEMBER** **NUMBER** **PP**Časopis Infektološki glasnik indeksiraju EMBASE/Excerpta Medica, Scopus
Journal Infektološki glasnik is indexed in EMBASE/Excerpta Medica, Scopus**Izdavački savjet (Editorial Council)**

Sead Ahmetagić (Tuzla), Josip Begovac (Zagreb), Antun Beus (Zagreb), Nikola Bradarić (Split), Tatjana Jeren (Zagreb), Ilija Kuzman (Zagreb), Henrique Lecour (Porto, Portugal), Stanka Lotrić-Furlan (Ljubljana, Slovenija), Eduard Marton (Zagreb), Slobodan Paessler (Galveston, SAD), Nicola Petrosillo (Rim, Italija), Franjo Pikelj (Ljubljana, Slovenija), Mario Poljak (Ljubljana, Slovenija), Ivan Vodopija (Zagreb)

Urednički odbor (Editorial Board)

Borislav Aleraj (Zagreb), Bruno Baršić (Zagreb), Ivan Beus (Zagreb), Rok Čivljak (Zagreb), Boško Desnica (Zagreb), Boris Dželalija (Zadar), Oktavija Đaković Rode (Zagreb), Smilja Kalenić (Zagreb), Miroslav Lisić (Zagreb), Ljiljana Mišić-Majerus (Koprivnica), Miro Morović (Zadar), Jadranka Nikolić (Mostar), Ljiljana Perić (Osijek), Marija Santini (Zagreb), Višnja Škerk (Zagreb), Arjana Tambić Andrašević (Zagreb), Goran Tešović (Zagreb), Biserka Trošelj Vukić (Rijeka), Adriana Vince (Zagreb)

Glavni i odgovorni urednik (Editor-in-Chief)

Ivan Beus

Gost urednik (Guest Editor)

Arjana Tambić Andrašević

Zamjenik glavnog i odgovornog urednika (Associate Editor)

Alemka Markotić

Tajnici Uredničkog odbora (Editorial Board Secretaries)

Rok Čivljak, Oktavija Đaković Rode

Osnivač i nakladnik (Founder and Publisher)Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
Zagreb i Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
Hrvatskog liječničkog zbora**Rizničar (Treasurer)**

Nevenka Jakopović

Tajnik redakcije (Secretary of the Editorial Office)

Marija Fijuček

Lektor (Language Editor)

Arijana Pavelić

Kompjutorski slog i ekranski prijelom (Computer typesetting and screen break)

GRAPHIS d.o.o.

Jurjevska 20, Maksimirska 88, 10000 Zagreb,

Tel. 2322-975, e-pošta: graphis@inet.hr

Adresa uredništva (Address of the Editorial Office)

Mirogojska c. 8, 10000 Zagreb, Hrvatska

Tel. +385 1 2826-222, faks +385 1 4678-235,

e-mail: iglasnik@bfm.hr

Tisak (Print)**DENONA**

Getaldićeva 1, 10000 Zagreb

Tel. 2361-777

Uređenje zaključeno (Preparation ended)

2015–12–31

Naklada: 200 primjeraka

Časopis izlazi četiri puta godišnje.

Infektološki glasnik is published quarterly.

Rukopisi i članci šalju se Uredničkom odboru Infektološkog glasnika, Mirogojska c. 8, 10000 Zagreb

Tel. +385 1 2826-222, faks +385 1 4678-235,

e-mail: iglasnik@bfm.hr

Godišnja pretplata iznosi 80 kuna i uplaćuje se na žiro račun: Hrvatski liječnički zbor broj: 2360000-1101214818, poziv na broj 268-11. Cijena pojedinačnog broja, izvan pretplate, je 25 kuna.

Manuscripts and papers should be sent to: Editorial Board, Infektološki glasnik, Mirogojska c. 8, 10000 Zagreb, Croatia

The annual subscription price is 30 €, single copies 3 €.

For payments in foreign currency the bank account is:

Zagrebačka banka, Savska 60, 10 000 Zagreb

70300-978-3271676, SWIFT: ZABAHR2X

IBAN: HR7423600001101214818

INFEKTOL GLASN 35:4 (85–144), Zagreb, Hrvatska (Croatia), 2015.

INFEKTOLOŠKI GLASNIK

ISSN 1331-2820
UDK 616.9**ZNANSTVENO-STRUČNI ČASOPIS ZA INFEKTOLOGIJU**
CROATIAN JOURNAL OF INFECTIONPrethodnik Infektološkog glasnika je Bilten Klinike za infektivne bolesti
»Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu. Prvi broj Biltena tiskan je 1981. godine.**GODIŠTE** **35** **LISTOPAD-PROSINAC** **2015** **BROJ** **4** **STR.** **85-144**
VOLUME **OCTOBER-DECEMBER** **NUMBER** **PP**

SADRŽAJ – CONTENTS

Riječ Uredništva Editorial	86
Znanstveni i stručni radovi Scientific and professional papers	
Uspon i pad rezistentnih bakterija The rise and fall of resistant bacteria <i>Arjana Tambić Andrašević, Marija Gužvinec, Anja Bukovac, Sandra Lucić, Silvija Šoprek</i>	89
Potrošnja antibiotika u Međimurju Antibiotic Consumption in Međimurje <i>Marina Payerl-Pal, Damjan Debelec</i>	97
Dobrodošli u nadolazeće treće doba antimikrobne terapije Welcome To the Emerging Third Era of Antimicrobial Therapy <i>Ivan Kosalec</i>	105
Kolistin: stari lijek za liječenje novih multiplerezistentnih bakterija Colistin: an old antibiotic for the treatment of new multidrug-resistant bacteria <i>Blanša Bilić</i>	117
Samoliječenje antibioticima – edukacijom do prevencije Self-medication with antibiotics – through education to prevention <i>Sven Pal</i>	129
Nozokomijalna sepsa uzrokovana bakterijom <i>Acinetobacter baumannii</i> u djevojčice s pneumokoknom pneumonijom i novootkrivenom autoimunom bolešću Nosocomial sepsis caused by <i>Acinetobacter baumannii</i> in a child with pneumococcal pneumonia and newly discovered autoimmune disease <i>Maja Sabolić, Danko Milošević, Srđan Roglić</i>	135
Novosti u sprječavanju, dijagnostici i liječenju infektivnih bolesti News in prevention, diagnostics and treatment of infectious diseases	139
Epidemiološki izvještaj Epidemiologic Report	141

Riječ Uredništva

Dvadeset godina praćenja rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj!

Prvi korak u kontroli širenja antimikrobne rezistencije je poznavanje stopa rezistencije u pojedinih patogenima u vlastitoj sredini. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u humanoj medicini ima u Hrvatskoj dugu tradiciju, usporedivu s praksom u samo malom broju europskih zemalja. Ove godine obilježava se dvadeseta godišnjica organiziranog nacionalnog praćenja rezistencije u Hrvatskoj koje je započelo 1996. g. osnivanjem Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Odbor je u početku uključivao rezultate 17 mikrobioloških laboratorija pozvanih da svojim rezultatima predoče situaciju u različitim regijama Hrvatske. Danas Odbor okuplja voditelje 35 mikrobioloških laboratorija i svojim podacima pokriva više od 90 % hrvatske populacije. Praćenje rezistencije u Hrvatskoj dodatno je unaprijeđeno osnutkom Referentnog centra Ministarstva zdravlja (MZ) za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević" 2003. g., osnivanjem hrvatske podružnice internacionalne organizacije *The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics* (APUA) i napose osnivanjem Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), interdisciplinarnog tijela (engl. "*intersectorial coordination mechanism*", ICM) pri MZ. ISKRA je osnovana 2006. g. i uspješno koordinira različite aktivnosti poput praćenja rezistencije, praćenja potrošnje antibiotika, pisanja nacionalnih smjernica i provođenja javnih kampanja.

Problem rezistencije na antibiotike nadišao je interes struke i postao predmet interesa državnih tijela, prvenstveno u Europskoj uniji i Sjedinjenim Američkim Državama. I ove godine, trenutno predsjedavajuća država Europske unije, Nizozemska, sazvala je Ministarsku konferenciju posvećenu problemu rezistencije na antibiotike. Poruka ove konferencije je bila da se problemu rezistencije treba pristupiti cjelovito i globalno i u tom smislu se potiče zajedničko djelovanje medicinskog i veterinarskog sektora te suradnja među državama članicama. Od država članica se očekuje da usvoje akcijske planove koji će u nekoliko koordiniranih koraka voditi u ograničavanje rezistencije na antibiotike.

Zahvaljujući postojećoj strukturi Hrvatska se spremno uključuje u razne europske inicijative. Od samih početaka Hrvatska sudjeluje u internacionalnim programima praćenja rezistencije (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*, EARSS i EARS-Net) i potrošnje (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*, ESAC i ESAC-Net) antibiotika. Od 2008. g. Europa 18. studenoga obilježava Europski dan svjesnosti o antibioticima (engl. "*European Antibiotic Awareness Day*", EAAD). Obilježavanju ovog dana priključila se i Hrvatska te od 2008. g. svake godine taj dan obilježava prikladnim simpozijem koji okuplja velik broj liječnika raznih struka i farmaceuta. I u studenom 2015. g. održan je u Zagrebu EAAD Simpozij koji je okupio tristotinjak stručnjaka koji su zajedno raspravljali o raznim aspektima problema rezistencije na antibiotike. U ovom broju *Infektološkog glasnika* predstavljena su odabrana predavanja s tog skupa te radovi hrvatskih stručnjaka koji se uklapaju u temu rezistencije bakterija na antibiotike. Nadamo se da će Vas odabrani članci usmjeriti na što učinkovitiju uporabu antibiotika te potaknuti da i sami sudjelujete u propagiranju racionalne uporabe antibiotika i poticanju javne kampanje za očuvanjem antibiotika u Vašoj sredini.

Gost urednik: Prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević

Editorial

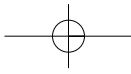
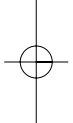
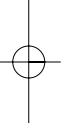
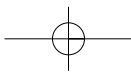
Twenty years of antimicrobial resistance surveillance in Croatia!

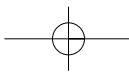
The first step in the control of antibiotic resistance spread is knowing the resistance rates of certain pathogens in one's own environment. The surveillance of bacterial resistance to antibiotics in human medicine has a long tradition in Croatia that can be compared to only a small number of European countries. This year we are marking twenty years of organized national surveillance of antibiotic resistance in Croatia that started in 1996 with the foundation of the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance in Croatia with the Public Health Collegium of the Croatian Academy of Medical Sciences. At the beginning, the Committee included data from 17 microbiology laboratories that were invited to present their results thus reflecting the antibiotic resistance situation in various regions in Croatia. Today the Committee gathers heads of 35 microbiology laboratories and collected data covers more than 90 % of the Croatian population. Antibiotic resistance surveillance in Croatia has been further improved with the establishment of the Reference Center for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Ministry of Health at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in 2003, by founding the Croatian branch of the international organisation The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) and especially with the foundation of ISKRA, an Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance with the Ministry of Health. ISKRA was founded in 2006 and since then has successfully coordinated various activities such as antibiotic resistance surveillance, monitoring of antibiotic consumption, writing national guidelines and conducting public campaigns.

The problem of antibiotic resistance has transcended the interests of medical professionals and has become the subject matter for governing bodies, primarily in the European Union and the United States. Currently presiding EU member state, the Netherlands, has this year also convened a ministerial conference dedicated to the problem of antibiotic resistance. The message of the conference was that the problem of resistance should be approached comprehensively and globally, and in this regard joint actions of the medical and veterinary sectors are encouraged as well as cooperation between all member states. Member states are expected to adopt national action plans which will in several coordinated steps lead to diminishing antibiotic resistance.

Thanks to its existing structure, Croatia is ready to participate in various European initiatives. From the very beginning, Croatia participates in international antimicrobial resistance surveillance and antibiotic consumption programs such as the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS and EARS-Net) and European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC and ESAC-Net). Since 2008, the European Antibiotic Awareness Day (EAAD) is marked every year on November 18. Croatia has joined this initiative and has been marking this day, every year since 2008, by organizing a symposium that brings together doctors of various specialties and pharmacists. In November 2015, EAAD Symposium was held in Zagreb that brought together three hundred experts to discuss various aspects of antibiotic resistance problem. In this issue of *Infektološki glasnik* selected lectures from this symposium are presented as well as papers written by Croatian experts that deal with the topic of bacterial resistance to antibiotics. We hope that these selected papers will direct you towards more efficient use of antibiotics as well as incite you to take part in promoting rational use of antibiotics and encourage public campaigns for preservation of antibiotics in your midst.

Guest Editor: Prof. Arjana Tambić Andrašević MD, PhD





Uspon i pad rezistentnih bakterija

Arjana TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ¹⁾, prof. dr. sc., dr. med., specijalist kliničke mikrobiologije

Anja BUKOVAC²⁾, mag. oecol. et prot. nat.

Silvija ŠOPREK¹⁾, dr. med., specijalist kliničke mikrobiologije

Sandra LUCIĆ¹⁾, mag. med. lab. diag.

Marija GUŽVINEC¹⁾, dr. sc., dipl. ing. biologije

¹⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

²⁾Geonatura d.o.o., Zagreb

Ključne riječi

antibiotici
rezistencija
praćenje

Key words

antibiotics
resistance
surveillance

Primljeno: 2015-??-??

Received: 2015-??-??

Prihvaćeno: 2015-??-??

Accepted: 2015-??-??

Uvod

Rezistencija bakterija na antibiotike predstavlja globalnu prijetnju uspjehu medicine u mnogim njenim grana-

ma, a problem najviše dolazi do izražaja u intenzivnim jedinicama i na kirurškim odjelima gdje se nalaze pacijenti izrazito podložni razvoju infekcija i gdje je uporaba širokospektralnih antibiotika najveća. Problem je najveći u

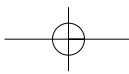
Znanstveni rad

Problem rezistencije bakterija na antibiotike jedan je od vodećih problema današnje medicine. Hrvatska sistematski prati stope rezistencije u najčešćih patogena od 1996. g. te je u ovom radu analizirano kretanje stopa rezistencije u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. g. Trideset pet hrvatskih mikrobioloških laboratorija (pokrivenost populacije >90 %) slalo je podatke o osjetljivosti kliničkih izolata (ponavljani izolati su isključivani) u Referentni centar Ministarstva zdravlja za praćenje rezistencije gdje su podaci agregirani i analizirani. Otpornost streptokoka grupe A na makrolide pokazuje lagani trend pada. Smanjena osjetljivost pneumokoka na penicilin pokazuje manje oscilacije bez izraženog trenda. Rezistencija na vankomicin je prisutna u *E. faecium* s trendom porasta u zadnje dvije godine. Rezistencija na cefalosporine 3. generacije i kinolone je u *E. coli* u blagom, ali stalnom porastu, a u *K. pneumoniae* je znatno viša, ali ne pokazuje porast zadnjih godina. Rezistencija na karbapeneme je u *P. aeruginosa* u blagom porastu, a u *A. baumannii* je naglo porasla od 2008. g. Hrvatska ima dobro organiziranu mrežu za praćenje rezistencije i poznavanje stopa rezistencije je važan prvi korak u kontroli širenja rezistencije. U kontroli širenja rezistencije također je bitno jačati ulogu timova za kontrolu bolničkih infekcija te prepustiti antimikrobnu terapiju timovima za rukovođenje antimikrobnom terapijom.

The rise and fall of resistant bacteria

Scientific paper

Antimicrobial resistance (AMR) is one of the leading problems in modern medicine. Antibiotic resistance surveillance in Croatia was set up in 1996 and antibiotic resistance rates in most frequent bacterial pathogens were analysed for the period 2000 till 2014. Thirty five Croatian microbiology laboratories (population coverage >90 %) have sent antibiotic sensitivity data for clinical isolates (copy isolates were excluded) to the Ministry of Health Reference Center for Antibiotic Resistance Surveillance where these data were aggregated and analysed. Macrolide resistance in group A streptococci shows a mild decreasing trend. Penicillin non-susceptibility in pneumococci demonstrates slight oscillations without any trend. Vancomycin resistance was recorded in *Enterococcus faecium* with increasing trend in the last two years. Resistance to 3rd generation cephalosporins and quinolones is slightly but constantly increasing in *E. coli* and in *K. pneumoniae*, although significantly higher, it does not demonstrate increase in the last few years. Carbapenem resistance is slightly increasing in *P. aeruginosa* and has abruptly increased in *A. baumannii* since 2008. Croatia has a well organized antibiotic resistance surveillance network and knowing local resistance rates is an important first step in controlling antibiotic resistance. For successful AMR control it is also very important to strengthen the role of infection control teams and to establish antibiotic stewardship teams.



zemljama s defenzivnom medicinom i neracionalnom uporabom antibiotika, no zbog velikog prometa ljudi i roba, širenje multiplorezistentnih bakterija je olakšano diljem svijeta.

Najčešće multiplorezistentne bakterije uključuju metilicilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin rezistentni enterokok (VRE), karbapenem rezistentne *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterije rezistentne na treću generaciju cefalosporina prvenstveno posredstvom beta-laktamaza proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamases, ESBL"), a u zadnje vrijeme i enterobakterije otporne na karbapeneme [1]. Ove bakterije najčešće uzrokuju infekcije vezane uz bolničku skrb, no neke od njih se počinju javljati i u izvanbolničkoj sredini.

Iako je koncentracija bolesnika koji primaju antibiotike najveća u bolnicama, poglavito jedinicama za intenzivnu skrb, najveća količina antibiotika, više od 90 %, potroši se u izvanbolničkoj sredini [2]. Najčešća indikacija za propisivanje antibiotika u izvanbolničkoj sredini su infekcije dišnih puteva, koje su uglavnom virusne etiologije te se velika količina antibiotika neracionalno potroši bez kliničkog učinka, a uz veliki ekološki danak razvoju rezistentnih mutanti u fiziološkoj mikrobioti čovjeka. *Streptococcus pneumoniae* je prepoznati respiratorni patogen s potencijalom izazivanja upala pluća, srednjeg uha i meninga, no često nastanjuje sluznicu gornjih dišnih puteva zdravih ljudi i kao dio fiziološke mikrobiote često je izložen djelovanju antibiotika [3]. Dodatno, pneumokok lako transformacijom ugrađuje stranu DNA, genetski materijal bakterija s kojima dijeli stanište, poglavito viridans streptokoka [4]. Kako su viridans streptokoki također intenzivno izloženi djelovanju antibiotika u stanovnika zemalja s visokom potrošnjom antibiotika, rezervoar gena za rezistenciju streptokoka u izvanbolničkoj populaciji je iznimnih razmjera. *Streptococcus pyogenes* ili beta-hemolitički streptokok grupe A je rjeđe prisutan kao fiziološka mikrobiota, a češće uzrokuje grlobolju no također je često izložen antibioticima što se odrazilo na njegovo stjecanje otpornosti na makrolide, ali ne i penicilin [5]. Veliku prijetnju za liječenje izvanbolničkih infekcija predstavlja i širenje multiplorezistentnih enterobakterija, s obzirom da one predstavljaju sastavni dio crijevne mikrobiote i kao takve su često izložene antibioticima, a jednom nastale rezistentne mutante je teško eradicirati [6].

Hrvatska sistematski prati stope rezistencije u 17 vrsta bakterija, najčešćih uzročnika bolesti u ljudi, od 1996. g. Od 2001. g. Hrvatska sudjeluje u europskom praćenju rezistencije u invazivnih izolata te svoje stope može komparirati sa stopama u drugim europskim zemljama. U ovom radu analizirat će se kretanje stopa rezistencije na odabrane antibiotike u najčešćih multiplorezistentnih patogena u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. g.

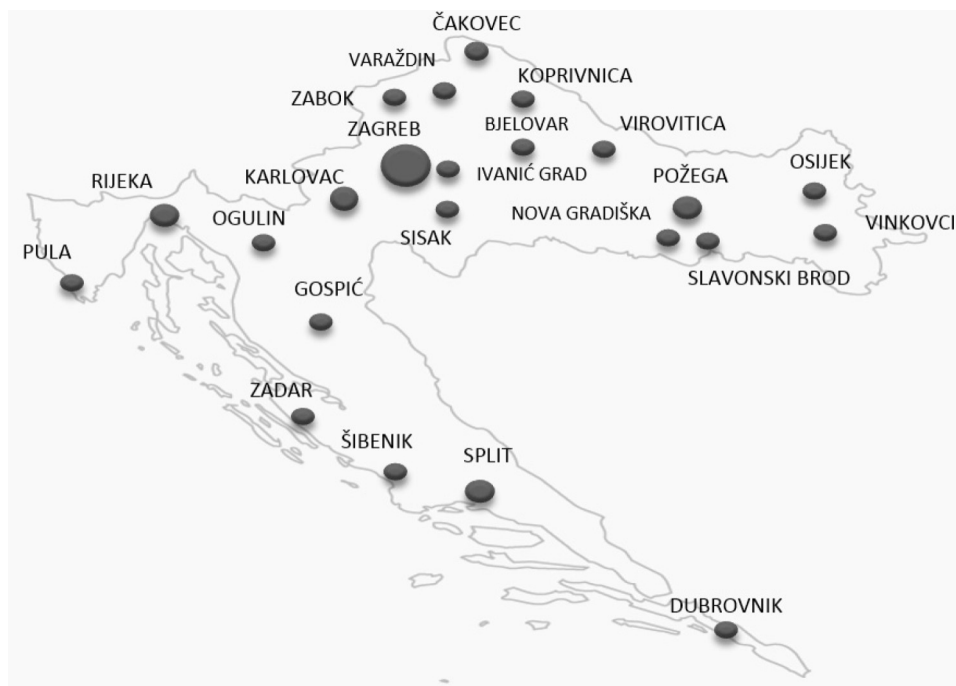
Materijali i metode

Izolati i prikupljanje podataka

Podaci o osjetljivosti kliničkih izolata vrsta *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolitički streptokok grupe A, BHS-A), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* skupljani su na formularima i agregirani u Referentnom centru Ministarstva zdravlja za praćenje rezistencije u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". Podaci o rezistenciji su prikupljeni u razdoblju od 1.10. do 31.12. svake godine od 2000. do 2014. Podatke su dostavljali sljedeći laboratoriji: ZZJZ Bjelovarsko-bilogorske županije, ZZJZ Brodsko-posavske županije, ZZJZ Dubrovačko-neretvanske županije, ZZJZ Istarske županije, Opća bolnica Karlovac, ZZJZ Karlovačke županije, ZZJZ Koprivničko-križevačke županije, ZZJZ Krapinsko-zagorske županije, ZZJZ Ličko-senjske županije, ZZJZ Međimurske županije, Opća bolnica Nova Gradiška, Opća bolnica Ogulin, ZZJZ Osječko-baranjske županije, Opća županijska Bolnica Požega, ZZJZ Požeško-slavonske županije, Nastavni ZZJZ Primorsko-goranske županije, Klinički bolnički centar Rijeka, ZZJZ Sisačko-moslavačke županije, Klinički bolnički centar Split, Nastavni ZZJZ Splitsko-dalmatinske županije, ZZJZ Šibensko-kninske županije, ZZJZ Vukovarsko-srijemske županije, ZZJZ "Sveti Rok", Virovitičko-podravske županije, ZZJZ Varaždinske županije, ZZJZ Zadarske županije, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinička bolnica "Dubrava", Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinička bolnica "Sveti Duh", Synlab poliklinika, Klinički bolnički centar "Zagreb", Nastavni ZZJZ grada Zagreba, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

Podaci pokrivaju više od 90 % populacije Hrvatske (slika 1). U razdoblju praćenja uključivani su svi klinički izolati bez obzira na mjesto infekcije ili uzorak, ali samo prvi izolat pojedine vrste po pacijentu.

Svi mikrobiološki laboratoriji primjenjivali su iste standarde u testiranju i interpretaciji osjetljivosti na antibiotike. Od 2000. g. do 2010. g. svi laboratoriji su koristili američke *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI (prijašnje *National Committee on Clinical Laboratory Standards*, NCCLS) standarde za disk difuzijsku metodu [7]. Od 2011. g. do 2014. g. korišteni su europski *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST standardi za disk difuzijsku metodu [8]. Osjetljivost pneumokoka na penicilin i stafilokoka na vankomicin određivala se mjerenjem minimalnih inhibitornih koncentracija korištenjem gradijent disk difuzijskih testova. Godišnje izmjene u standardima komentirane su i usvajane na redovitim sastancima Odbora za

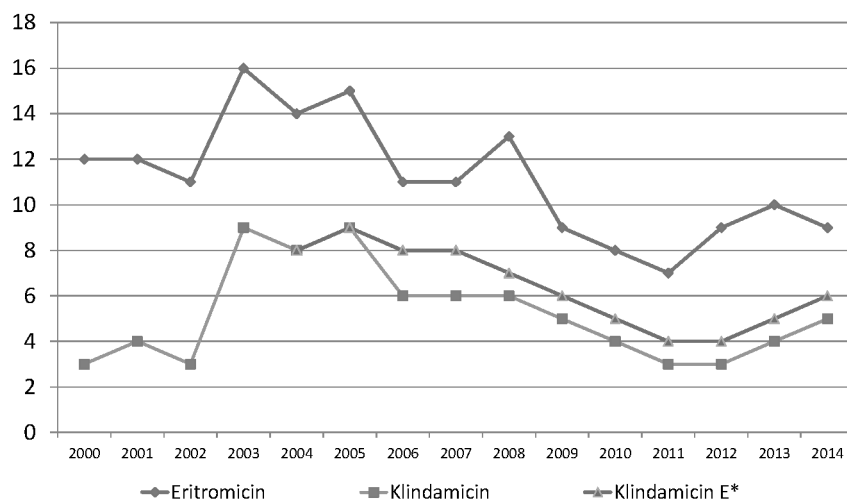


Slika 1. Karta Hrvatske s prikazom mreže laboratorija koji sudjeluju u prikupljanju podataka o rezistenciji
Figure 1. Map of Croatia displaying laboratory network that provides resistance data

praćenje rezistencije koji su se održavali dva puta godišnje. Dva puta godišnje provodila se vanjska kontrola kvalitete izvođenja i interpretacije testova osjetljivosti kojom se provjeravalo pridržavanje dogovorenih standarda. Izolati rijetkih fenotipova (vankomicin rezistentni gram-pozitivni uzročnici, karbapenem rezistentne enterobakterije, kinolon rezistentni pneumokoki) slani su u referentni centar na retestiranje i određivanje mehanizama rezistencije.

Rezultati

Beta-hemolitički streptokok grupe A pokazuje blagi trend pada otpornosti na eritromicin od 2000. g. (12 %) do 2014. g. (9 %) (Slika 2). Otpornost na klindamicin je, međutim, porasla od 3 % na 6 %. Rezistencija na klindamicin je pretežno konstitutivna i u 2014. g. je bilo 5 % izolata s konstitutivnom i 1 % izolata s inducibilnom rezistencijom na klindamicin.



E* = stope rezistencije interpretirane prema novom EUCAST pravilu postavljenom 2015. g.
 /resistance rates interpreted according to EUCAST expert rule determined in 2015

Slika 2. Rezistencija BHS-A na makrolide i klindamicin, Hrvatska, 2000. – 2014.
Figure 2. GAS resistance to macrolides and clindamycin, Croatia, 2000 – 2014

Stope smanjene osjetljivosti pneumokoka na penicilin i makrolide prikazane su u Tablici 1, odvojeno za invazivne izolate i neselektirane izolate iz svih uzoraka. U 2014. g. od 2118 izolata iz svih uzoraka 86 % izolata je imalo minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) penicilina $\leq 0,5$ mg/L, 7 % i 5 % izolata je imalo MIK penicilina 1,0 mg/L i 2,0 mg/L, a 2 % izolata je imalo MIK penicilina $> 2,0$ mg/L.

Udio meticilin rezistentnih *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolata u ukupnim *Staphylococcus aureus* izolati-ma prikazan je na Slici 3, odvojeno za invazivne izolate i izolate iz svih uzoraka. Rezistencija na vankomicin još ni-je uočena. Rezistencija MRSA na gentamicin u godinama

od 2000. do 2014. je iznosila 85 %, 96 %, 86 %, 93 %, 91 %, 84 %, 91 %, 88 %, 86 %, 81 %, 77 %, 69 %, 64 %, 59 % i 43 %.

Otpornost enterokoka na vankomicin i gentamicin prikazana je u Tablici 2.

Otpornost *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* izolata na gentamicin, ciprofloksacin i ceftazidim prikazana je u Tablici 3. U godinama od 2000. do 2010. *E. coli* iz svih uzoraka pokazivala je na ko-amoksiklav sljedeće stope rezistencije i intermedijarne osjetljivosti (postotak u zagradi): 12 % (2 %), 8 % (5 %), 8 % (4 %), 6 % (4 %), 5 % (3 %), 5 % (4 %), 4 % (4 %), 3 % (3 %), 4 % (3 %), 5 %

Tablica 1. Udio izolata pneumokoka smanjene osjetljivosti na penicilin i makrolide, Hrvatska, 2000. – 2014.

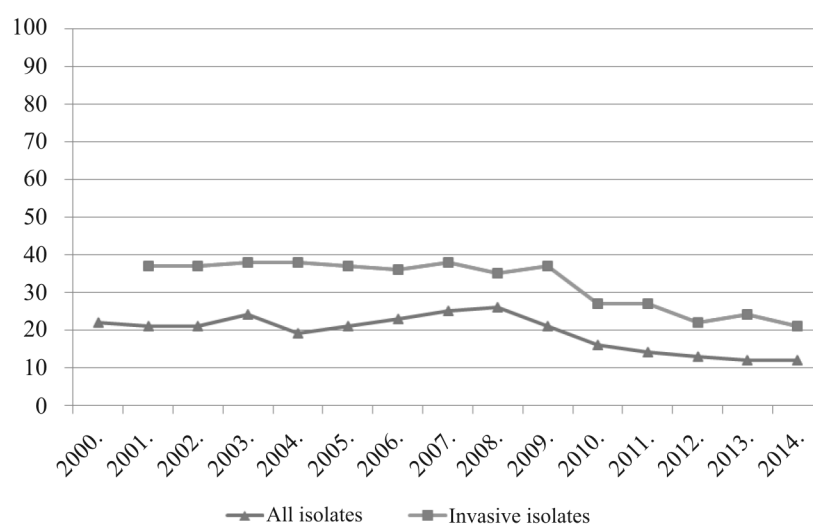
Table 1. Proportion of pneumococcal isolates nonsusceptible to penicillin and macrolides, Croatia, 2000 – 2014

Patogen Pathogen	Antibiotik Antibiotic	2000 %	2001 %	2002 %	2003 %	2004 %	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin R*	-	1	1	1	3	1	1	1	4	6	7	1	1	4	1
	Penicillin R**	9	4	2	4	3	3	3	3	4	5	4	3	2	4	3
	Penicillin I+ R*	-	15	19	20	17	17	18	18	17	19	21	18	23	27	26
	Penicillin I+ R**	32	23	32	35	32	29	30	26	30	29	24	29	30	31	23
	Macrolides I+ R*	-	15	23	18	19	17	16	8	14	8	29	24	28	34	28
	Macrolides I+ R**	31	22	28	31	28	28	31	35	41	40	39	40	37	38	35

* invazivni izolati / invasive isolates

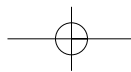
** svi izolati / all isolates

"-" = nema podataka / no data available



Slika 3. Udio MRSA među izolatima *Staphylococcus aureus*, Hrvatska, 2000. – 2014.

Figure 3. Proportion of MRSA among *Staphylococcus aureus* isolates, Croatia, 2000 – 2014

**Tablica 2.** Udio vankomicin rezistentnih enterokoka (VRE) i visoka rezistencija na gentamicin, Hrvatska, 2001. – 2014.**Table 2.** Proportion of vancomycin resistant enterococci (VRE) and high level gentamicin resistance, Croatia, 2001 – 2014

Patogen Pathogen	Antibiotik Antibiotic	2001 %	2002 %	2003 %	2004 %	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %
<i>E. faecalis</i>	Gentamicin HLR*	50	40	28	35	31	37	37	46	36	37	33	39	35	33
	Gentamicin HLR**	-	-	-	20	22	21	26	22	22	27	30	29	27	28
	Vancomycin R*	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Vancomycin R**	-	-	-	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. faecium</i>	Gentamicin HLR*	100	67	41	63	62	59	59	65	68	60	66	61	55	64
	Gentamicin HLR**	-	-	-	27	33	51	57	61	66	58	58	59	59	60
	Vancomycin R*	<1	22	6	3	6	3	2	6	11	12	2	0	7	10
	Vancomycin R**	-	-	-	5	1	0	0	2	2	0	1	1	5	7

* invazivni izolati / invasive isolates

** svi izolati / all isolates, do 2004 u praćenju rezistencije svih izolata nisu razdvajani rezultati za vrste enterokoka / up to 2004 the results for enterococci were not reported at the species level

HLR = high level resistance / rezistencija visokog stupnja

"- " = nema podataka / no data available

Tablica 3. Rezistencija *E. coli* i *K. pneumoniae*, Hrvatska, 2000. – 2014.**Table 3.** Antibiotic resistance in *E. coli* and *K. pneumoniae*, Croatia, 2000 – 2014

Patogen Pathogen	Antibiotik Antibiotic	2000 %	2001 %	2002 %	2003 %	2004 %	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %	
<i>E. coli</i>	Ampicillin R*	-	51	47	46	45	46	51	51	53	55	55	55	52	54	54	
	Ampicillin R**	50	48	47	47	44	49	52	49	49	49	49	48	48	48	47	
	Gentamicin R*	-	6	7	7	6	5	6	6	6	6	8	6	7	7	7	10
	Gentamicin R**	7	6	7	5	5	6	6	7	6	7	8	7	6	6	7	
	Ciprofloxacin R*	-	5	5	7	8	9	15	13	15	16	17	20	17	21	20	
	Ciprofloxacin R**	6	6	7	8	7	10	10	11	11	11	13	13	14	14	17	
	Ceftazidim R*	-	2	3	4	3	1	1	3	4	5	8	7	8	9	11	
	Ceftazidim R**	3	2	3	2	2	1	2	2	3	4	5	4	5	6	6	
<i>K. pneumoniae</i>	Gentamicin R*	-	-	-	-	-	38	33	38	51	47	49	43	45	51	48	
	Gentamicin R**	26	17	19	17	21	22	22	31	30	33	33	35	34	31	33	
	Ciprofloxacin R*	-	-	-	-	-	18	23	34	44	51	48	43	43	45	46	
	Ciprofloxacin R**	5	5	5	9	14	14	14	27	29	32	30	33	34	31	34	
	Ceftazidim R*	-	-	-	-	-	46	34	40	54	53	56	50	44	50	48	
	Ceftazidim R**	28	18	15	18	23	22	22	32	29	34	34	39	36	33	36	

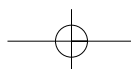
* invazivni izolati / invasive isolates

** svi izolati / all isolates

"- " = nema podataka / no data available

(3 %) i 5 % (3 %). Od 2011. g., primjenom novih EUCAST standarda promijenila se interpretacija osjetljivosti na ko-amoksiklav te je nestala kategorija intermedijarne osjetljivosti (EUCAST *Breakpoint Table v 1.3*) [8] i u godinama od 2011. g. do 2013. g. rezistencija na ko-amoksiklav je iznosila 6 %, 7 % i 7 %. Od 2014. g. prema EUCAST standardima osjetljivost enterobakterija na ko-amoksiklav se interpretira ovisno o kliničkoj slici te postoji interpretacija za nekomplikirane infekcije mokraćnih puteva i odvojena interpretacija za ostale infekcije

(EUCAST *Breakpoint Table v. 4.0*). Prema takvoj interpretaciji rezultati u 2014. g. pokazuju da rezistencija na ko-amoksiklav iznosi 7 % ako se računa na liječenje nekomplikiranih uroinfekcija, a 16 % ako se računa na liječenje sistemnih infekcija. Otpornost *E. coli* na ertapenem, meropenem i imipenem je <1 % tijekom svih godina praćenja. Iako su se klebsiele otporne na karbapeneme sporadično detektirale i prijašnjih godina, jedino je u 2014. g. registriran broj karbapenem rezistentnih izolata dovoljan da se prikaže kao stopa rezistencije od 1 %.



Tablica 4. Rezistencija *A. baumannii* i *P. aeruginosa*, Hrvatska, 2000. – 2014.**Table 4.** Antibiotic resistance in *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, Croatia, 2000 – 2014

Patogen Pathogen	Antibiotik Antibiotic	2000 %	2001 %	2002 %	2003 %	2004 %	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %
<i>A. baumannii</i>	Imipenem R*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	91	88
	Imipenem R**	4	1	3	3	1	5	2	5	7	23	34	64	67	78	81
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacilin/ Tazobactam R*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	23	18	23	32
	Piperacilin/ Tazobactam R**	-	13	13	14	11	12	11	11	10	9	7	12	15	16	12
	Ceftazidime R*	-	-	-	-	-	6	11	14	13	11	12	17	14	20	28
	Ceftazidime R**	11	11	11	12	12	9	7	8	7	8	6	11	12	13	13
	Imipenem R*	-	-	-	-	-	24	25	26	30	31	26	30	21	25	35
	Imipenem R**	8	9	9	12	9	9	10	11	11	12	12	14	15	16	16
	Gentamicin R*	-	-	-	-	-	35	47	40	39	37	26	34	26	24	37
	Gentamicin R**	48	42	41	39	35	33	34	33	29	28	28	27	28	26	23
	Ciprofloxacin R*	-	-	-	-	-	34	35	30	33	29	27	34	24	23	28
	Ciprofloxacin R**	34	33	31	29	27	25	24	22	24	24	22	24	24	23	22

* invazivni izolati / invasive isolates

** svi izolati / all isolates

"- " = nema podataka / no data available

Stope rezistencije kod invazivnih izolata *P. aeruginosa* se prate od 2005. g., a kod *A. baumannii* od 2013. g., no podaci o rezistenciji za sve izolate dostupni su za dulje razdoblje (Tablica 4).

Rasprava

Beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) je glavni bakterijski uzročnik upale grla i jedini bakterijski uzročnik koji se prema nacionalnim i internacionalnim smjernicama treba tražiti u brisevima grla [9,10]. Rezistencija BHS-A na penicilin još nije opisana i tradicionalno se nalaz BHS-A u grlu izdavao bez izrade antibiograma, podrazumijevajući da je penicilin lijek izbora za liječenje bakterijske grlobolje. Zbog jednostavnosti primjene, azitromicin je postao lijek široke indikacije u opravdanim, ali nažalost, često i neopravdanim kliničkim slučajevima, što je dovelo do pojave otpornosti streptokoka na makrolide i nužnosti testiranja osjetljivosti [5]. Otpornost na makrolide je bila najviša 2003. g. (16 %), no od tada pokazuje blagi trend pada i u 2014. g. je iznosila 9%. Klindamicin je lijek izbora kod rekurirajućih streptokoknih grlobolja ili kod infekcija kože uzrokovanih streptokokom. Rezistencija na makrolide posredovana *mef* genima i aktivnim izbacivanjem antibiotika iz stanice ne utječe na osjetljivost soja na klindamicin (M-tip), no rezistencija posredovana *erm* genima i promjenom ciljnog mjesta dovodi do rezistencije i na makrolide i na klindamicin (MLS_B-tip) [11]. U promatranom razdoblju došlo je do pomaka M-tipa ma-

krolidne rezistencije prema MLS_B-tipu koji obuhvaća i klindamicin, no stope rezistencije na klindamicin su još uvijek niske. Rezistencija na klindamicin može biti konstitutivna i inducibilna i do 2015. g. sojevi s inducibilnom rezistencijom su se izdavali kao osjetljivi na klindamicin. Od 2015. g. EUCAST je donio pravilo da se sojevi s inducibilnom rezistencijom izdaju kao rezistentni na klindamicin uz opasku da klindamicin još uvijek može biti djelotvoran kod kratkotrajne primjene u liječenju manje ozbiljnih infekcija (EUCAST *Breakpoint Table* v. 5.0), što je nešto promijenilo izvješća o stopama rezistencije na klindamicin, ali ne značajno s obzirom da se još uvijek sve skupa radi o niskim stopama rezistencije.

Pneumokoki mogu uzrokovati upalu srednjeg uha, izvanbolničku pneumoniju i sinusitis, ali često se nalaze i kao dio fiziološke mikrobiote na sluznici gornjih dišnih puteva u zdravih ljudi te se brisevi nazofarinksa ne preporučuju kao uzorci za dijagnosticiranje etiologije infekcija gornjih dišnih puteva [3]. Stope rezistencije u pneumokoka koji koloniziraju sluznicu nazofarinksa imaju, međutim, epidemiološko značenje jer ukazuju na trendove u širenju rezistencije. Pneumokoki izolirani iz briseva nazofarinksa obično pokazuju više stope rezistencije na antibiotike jer su dulje izloženi djelovanju antibiotika [12]. Parenteralni penicilin je još uvijek lijek izbora u liječenju pneumokoknih pneumonija u Hrvatskoj, samo se mora primjenjivati u većim dozama. Prema rasponu MIK-ova penicilina registriranih u 2014. g. 98 % pneumokoka će reagirati na parenteralnu dozu od 6×2,4g (6×4MIU), 93 %

pneumokoka će reagirati na dozu od 4×2,4g (4×4MIU), a 86 % pneumokoka će reagirati na dozu od 4×1,2g (4×2MIU) [8].

Sojevi *Staphylococcus aureus* rezistentni na meticilin (MRSA) su istovremeno rezistentni na sve beta-laktamske antibiotike (osim novijih cefalosporina, ceftobiprola i cefarolina), a često pokazuju vezanu rezistenciju i na druge klase antibiotika [13]. Udio MRSA sojeva među stafilokokima iz svih uzoraka je do 2010. g. iznosio oko 20 %, a onda je, slijedeći trend pada MRSA u većini europskih zemalja [14], pao na 12 % u 2013. i 2014. g. Stope rezistencije u invazivnih izolata su značajno veće, ali i one od 2010. g. pokazuju trend smanjenja. Veće stope MRSA u invazivnih izolata se objašnjavaju činjenicom da MRSA, ipak, uzrokuje pretežno bolničke infekcije među kojima su sepe jedne od najčešćih [15]. MRSA sojevi u izvanbolničkoj populaciji su još uvijek rijetki u Europi [16], a vjerojatno i u Hrvatskoj iako pad rezistencije MRSA na gentamicin upućuje da bi se među MRSA izolatima mogli u sve većem broju naći i izvanbolnički MRSA koji za razliku od bolničkih za sada ne pokazuju udruženu rezistenciju na druge klase antibiotika [17].

Lijek izbora u liječenju infekcija uzrokovanih *E. faecalis* je ampicilin, no gotovo svi *E. faecium* su rezistentni na ovaj antibiotik [18]. Ni rezistencija na vankomicin nije problem u *E. faecalis*, ali je sve učestalija u izolata *E. faecium* (VRE). Svi enterokoki pokazuju niski stupanj rezistencije na aminoglikozide [19] te se gentamicin nikada ne koristi kao monoterapija enterokoknih infekcija no nekad se primjenjuje u kombinaciji s beta-laktamima i glikopeptidima radi sinergističkog učinka kod težih infekcija [20]. Visoki udio enterokoka s visokom rezistencijom na gentamicin upućuje da se u Hrvatskoj ne može računati ni na sinergistički učinak aminoglikozida u liječenju enterokoknih infekcija.

Enterobakterije su najčešći uzročnici izvanbolničkih bakterijskih infekcija, no multiplo rezistentne enterobakterije su postale i vodeći problem u bolničkim sredinama. Posljednjih nekoliko godina u fokusu pažnje internacionalne medicinske javnosti su enterobakterije otporne na karbapeneme [21]. Iako se izolati enterobakterija rezistentni na karbapeneme sa sve većom učestalošću javljaju i u Hrvatskoj [6] ovi izolati se još uvijek nisu proširili do razine koja bi bila vidljiva kao stopa rezistencije na imipenem ili meropenem > 1 %. *Escherichia coli* je najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sustava (IMS). Zbog visokih stopa rezistencije ampicilin već dugo nije lijek izbora za empirijsku terapiju IMS, no ko-amoksiklav je u hrvatskim smjernicama uključen kao prva linija terapije kod određenih kategorija IMS [9]. U 2014. g. EUCAST je po prvi puta razdvojio interpretaciju osjetljivosti na amoksisicilin s klavulanskom kiselinom ovisno o kliničkoj slici te izgleda da stope rezistencije detektirane prijašnjih godina više odgovaraju novoj interpretaciji za nekomplikirane

IMS (7 %) negoli stopama rezistencije za sistemske infekcije (16 %). Rezistencija *E. coli* na gentamicin pokazuje stabilne stope ispod 10 %, ali rezistencija na kinolone pokazuje trend rasta i dostiže 20 %. Do nedavno gotovo isključivi mehanizam rezistencije na 3. generaciju cefalosporina u *E. coli* i *K. pneumoniae* je bila proizvodnja beta-laktamaza proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamases, ESBL") no sve su učestaliji izolati s plazmidskim AmpC cefalosporinazama [6]. Rezistencija na cefalosporine 3. generacije je zabrinjavajuće visoka u klebsiela već dugi niz godina, a pokazuje trend porasta i u *E. coli*. Podaci za invazivne izolate i sve izolate bez obzira na vrstu uzorka su prilično ujednačeni za *E. coli*, no ne i *K. pneumoniae*. To je vjerojatno odraz činjenice da su bakterijemije uzrokovane *E. coli* pretežno izvanbolničke te se profil rezistencije invazivnih izolata podudara s profilom rezistencije u izolata iz drugih uzoraka, pretežno urina. *K. pneumoniae*, međutim, češće uzrokuje bakterijemije povezane s bolničkom skrbi te invazivni izolati pokazuju više stope rezistencije negoli ukupni izolati neprobrani s obzirom na vrstu uzorka.

Dok rezistencija enterobakterija na karbapeneme predstavlja najveću opasnost koja bi se mogla razmahati u skoroj budućnosti, trenutno najveći problem u Hrvatskoj predstavljaju multiplo rezistentni nonfermentori *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* [22-24]. Kod *P. aeruginosa* stope rezistencije pokazuju stabilne vrijednosti ili lagani trend porasta. Nasuprot tome, rezistencija na karbapeneme se kod *A. baumannii* naglo proširila od 2008. g. (Tablica 4). Takav nagli skok rezistencije nije do sada u Hrvatskoj zabilježen niti kod jedne bakterijske vrste. Nažalost, Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (*European Center for Disease Control and Prevention*, ECDC) je tek 2013. g. skrenuo pažnju na *A. baumannii* kao potencijalno opasnog multiplo rezistentnog uzročnika s velikim potencijalom širenja [14]. ECDC, međutim, upozorava da se ovakvo fulminantno širenje rezistencije može očekivati kod enterobakterija rezistentnih na karbapeneme [25].

Zaključak

Hrvatska je na vrijeme prihvatila nove standarde u testiranju osjetljivosti enterobakterija na karbapeneme koji pokazuju veću osjetljivost u detekciji sojeva koji proizvode karbapenemaze, no spremnost detekcije proizvodnje karbapenemaza i drugih novih ugrožavajućih mehanizama rezistencije na antibiotike je tek prvi korak u sprječavanju širenja rezistencije. Iako se procjenjuje da u Europskoj uniji više od 25 000 ljudi godišnje umire od infekcija uzrokovanih multiplo rezistentnim bakterijama [26], mnogi zdravstveni djelatnici još uvijek ne uočavaju veličinu problema do kojeg može dovesti neracionalno propisivanje antibiotika i propusti u pridržavanju mjera kontrole

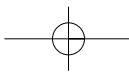
bolničkih infekcija. Zbog toga je neophodno razvijati svijest o problemu rezistencije i jačati ulogu stručnjaka koji se bave antimikrobnom terapijom i kontrolom bolničkih infekcija. U Hrvatskoj timovi za kontrolu bolničkih infekcija djeluju već dugi niz godina, no koncept prepuštanja rukovođenja antimikrobnom terapijom timovima za antimikrobnu terapiju je još uvijek u začetku.

Zahvala

Ovaj rad ne bi bio moguć bez dugogodišnjeg rada mnogih mikrobiologa koji već 20 godina sudjeluju u brojnim segmentima programa praćenja rezistencije bakterija na antibiotike. Posebna zahvala svim bivšim i sadašnjim članovima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, a posebno osnivačici i prvoj predsjednici Odbora, prim. dr. sc. Teri Tambić.

Literatura

- [1] Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64 (suppl 1): i3–10.
- [2] European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Dostupno na: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net>
- [3] Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144–54.
- [4] Straume D, Stamsås GA, Håvarstein LS. Natural transformation and genome evolution in *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Genet Evol* 2015; 33: 371–80.
- [5] Urbánek K, Kolár M, Cekanová L. Utilisation of macrolides and the development of *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin. *Pharm World Sci* 2005; 27: 104–7.
- [6] Tambić Andrašević A, Jelić M, Gužvinec M, Butić I, Bukovski S. Rezistentne enterobakterije u Hrvatskoj – uloga praćenja rezistencije na antibiotike na nacionalnoj razini. *Infektol Glasn* 2012; 32: 45–52.
- [7] Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, SAD: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); 2014.
- [8] EUCAST: Clinical breakpoints. Dostupno na: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints
- [9] Škerk V, Andrašević AT, Andrašević S, i sur. ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections – Croatian national guidelines. *Liječ Vjesn* 2009; 131: 105–18.
- [10] Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, i sur. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 15: 1279–82.
- [11] Bozdogan B, Appelbaum PC. Macrolide resistance in *Streptococci* and *Haemophilus influenzae*. *Clin Lab Med* 2004; 24: 455–75.
- [12] Chiu SS, Ho PL, Chow FK, Yuen KY, Lau YL. Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* among young children attending 79 kindergartens and day care centers in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2765–70.
- [13] Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 629–41.
- [14] European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Dostupno na: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net>
- [15] Dryden M, Andrasevic AT, Bassetti M, i sur. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: current clinical opinion and practice. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16 (suppl 1): 3–30.
- [16] Stegger M, Wirth T, Andersen PS, Skov RL, De Grassi A, Simões PM, et al. Origin and evolution of European community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *MBio* 2014; 5: e01044–01014.
- [17] Pathare NA, Tejani S, Asogan H, i sur. Comparison of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* in Healthy Community Hospital Visitors [CA-MRSA] and Hospital Staff [HA-MRSA]. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015; 7: e2015053.
- [18] Sienko A, Wiecezorek P, Majewski P, i sur. Comparison of antibiotic resistance and virulence between biofilm-producing and non-producing clinical isolates of *Enterococcus faecium*. *Acta Biochim Pol* 2015; 62: 859–66.
- [19] EUCAST: Expert rules and intrinsic resistance. Dostupno na: <http://www.eucast.org>
- [20] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015; 36: 3075–128.
- [21] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1791–8.
- [22] Gužvinec M, Butić I, Jelić M, Bukovski S, Lucić S, Tambić Andrašević A. Rezistencija na antibiotike u bakterije *Pseudomonas aeruginosa*. *Infektol Glasn* 2012; 32: 71–80.
- [23] Goić-Barišić I. Multiplerezistentni *Acinetobacter baumannii* (MRAB) – deset godina nakon pojave prvih izolata u Hrvatskoj. *Infektol Glasn* 2012; 32: 67–70.
- [24] Gužvinec M, Izdebski R, Butić I, i sur. Sequence types 235, 111, and 132 predominate among multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Croatia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6277–83.
- [25] Glasner C, Albiger B, Buist G, i sur. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill* 2013; 18.
- [26] ECDC Surveillance report. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Dostupno na: <http://ecdc.europa.eu>



Potrošnja antibiotika u Međimurju

Marina PAYERL-PAL, prim., dr. med., spec. medicinske mikrobiologije s parazitologijom
Damjan DEBELEC, med. lab. ing.

Zavod za javno zdravstvo Međimurske županije

Ključne riječi

potrošnja antibiotika
ambulantna potrošnja
Međimurje

Key words

antibiotic consumption
primary care
Međimurje

Primljeno: 2015-??-??

Received: 2015-??-??

Prihvaćeno: 2015-??-??

Accepted: 2015-??-??

Uvod

Antibiotici su posebna skupina lijekova od neprocjenjive važnosti za današnju medicinu. Gubitak njihove djelotvornosti neposredno djeluje na uspjeh liječenja i

ugrožava napredak mnogih grana medicine. Pretjerana i pogrešna uporaba antibiotika dovela je do najznačajnijeg javnozdravstvenog problema s kojim se susrećemo posljednjih godina, a to je otpornost bakterija na antibiotike [1, 2, 3, 4]. To su prepoznale ne samo vodeće svjetske in-

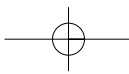
Znanstveni rad

Pretjerana i pogrešna uporaba antibiotika dovodi do najznačajnijeg javnozdravstvenog problema, a to je otpornost bakterija na antibiotike. U Hrvatskoj je uspostavljen sustav praćenja potrošnje antibiotika i rezistencije bakterija na antibiotike. Hrvatska je zemlja s visokom potrošnjom antibiotika u usporedbi s mnogim drugim europskim zemljama. U radu je prikazana potrošnja antibiotika u Međimurju, s naglaskom na ambulantnu potrošnju antibiotika, koja je u Međimurju niža od potrošnje antibiotika u Hrvatskoj i čini 95 % ukupne potrošnje u regiji. 61 % od ukupne potrošnje antibiotika čine penicilini, nažalost, oni širokog spektra sa i bez inhibitora (92 %). Najviše antibiotika troše djeca u dobi od 1. do 4. godine. Žene troše više antibiotika svih klasa u odnosu na muškarce, osobito tetracikline, penicilnsku skupinu, kotrimoksazol te nitrofurantoin. Uočava se veća potrošnja do 26 % antibiotika u zimskim kvartalima godine. Usprkos višegodišnjim intenzivnim aktivnostima usmjerenim na racionalizaciju potrošnje antibiotika (edukacija, javne kampanje) u Međimurju, rezultati ukazuju na potrebu još intenzivnijeg rada, osobito u okviru primarne zdravstvene zaštite u kojoj se propisuje 95 % ukupne količine antibiotika u Međimurju.

Antibiotic Consumption in Međimurje

Scientific paper

Overprescribing and unnecessary use of antibiotics leads to the most significant public health problem nowadays, which is bacterial resistance to antibiotics. The surveillance of antibiotic consumption as well as bacterial resistance monitoring have been introduced in Croatia. Croatia is a country with significant antibiotic consumption compared to other country members of the EU. This paper shows antibiotic consumption rates in Međimurje County, especially ambulatory consumption, which is, in Međimurje County, lower than the national average, and accounts for 95 % of all antibiotic consumption. 61 % of all antibiotics prescribed are penicillins, unfortunately mainly broad spectrum antibiotics with and without inhibitors (92 %). Most antibiotics are being prescribed for children between 1 and 4 years of age. Women use more antibiotics compared to men, especially the group of tetracyclines, cephalosporins, cotrimoxazole and nitrofurantoin. Also, 26 % higher consumption rates have been recorded in the winter period. Despite long-lasting and intense activities aimed to rationalize antibiotic consumption (education, public campaigns) in Međimurje County, the results show the need for even more intense work especially concerning primary care through which more than 95 % of all antibiotic consumption in Međimurje is prescribed.



stitucije na području zdravstva, već i čelnici mnogih zemalja, koji svojim političkim utjecajem pomažu u rješavanju tog globalnog problema.

Hrvatska je zemlja koja još uvijek pripada krugu europskih zemalja s višom potrošnjom antibiotika. U 2014. godini ambulantna potrošnja antibiotika iznosila je 21,4 DDD/1000 stanovnika/dan (TID), dok je bolnička bila 1,87 DDD/TID [5]. Raspon potrošnje antibiotika u Europi za 2014. godinu se kretao od 10,6 DDD/TID u Nizozemskoj do 34,0 DDD/TID u Grčkoj [6].

U Hrvatskoj je, putem mreže mikrobioloških laboratorija u okviru Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike, kontinuirano od 1996. godine organizirano praćenje otpornosti bakterija na antibiotike. Od 2001. godine prati se potrošnja antibiotika u Hrvatskoj odvojeno, bolnička i ambulantna potrošnja. Praćenje potrošnje antibiotika u skladu je s anatomsko-terapijsko-kemijskom klasifikacijom (ATK) lijekova te je usklađeno s programom *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC-Net) u okviru Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) [7, 8]. Svjetska zdravstvena organizacija i Europski centar za kontrolu bolesti naglašavaju nužnost edukacije o racionalnoj primjeni antibiotika onih koji propisuju i izdaju antibiotike, ali i pacijenata [1].

Mikrobiološki laboratorij Zavoda za javno zdravstvo (ZZJZ) Međimurske županije sudjeluje u oba praćenja te provodi niz redovitih aktivnosti s ciljem upoznavanja liječnika koji propisuju antibiotike s kretanjem bakterijske rezistencije u vlastitoj sredini te potrošnjom antibiotika, ali i cjelokupne javnosti o važnosti odgovorne i pravilne upotrebe antibiotika.

Materijali i metode

Hrvatska se 2001. godine uključila u projekt *European Surveillance of Antibiotic Consumption* (ESAC) te je započela s praćenjem potrošnje antibiotika, a za što su korišteni podaci o potrošnji antibiotika dobiveni putem veleprodajnika [4]. Podaci o antimikrobnim lijekovima za sistemsku upotrebu, tzv. grupa J01 prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji prikupljaju se na petoj, a objavljuju na četvrtoj i trećoj razini ATK klasifikacije. Podaci o potrošnji se izražavaju kao broj definiranih dnevnih doza (DDD) na tisuću stanovnika dnevno (engl. "*thousand inhabitants daily*", TID).

Od 2012. godine podaci o potrošnji antibiotika u izvanbolničkoj populaciji prikupljaju se od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), odnosno temelje se na propisanim i izdanim receptima. Podaci o bolničkoj potrošnji antibiotika prikupljaju se putem bolničkih ljekarni. Od iste godine kao denominator se koriste podaci o broju stanovnika prema popisu stanovništva iz 2011. godine. Prema zadnjem popisu stanovništva u Međimurju živi 113 804 stanovnika [5].

Podaci o potrošnji antibiotika u Hrvatskoj se prikupljaju u okviru Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) te se jednom godišnje objavljuju u publikaciji Odbora "Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u RH".

Mikrobiološki laboratorij ZZJZ Međimurske županije prati potrošnju antibiotika u Međimurju koristeći nekoliko indikatora. Osim što se odvojeno prati potrošnja u bolnici i izvan bolnice, prati se potrošnja prema klasama antibiotika, prema spolu, prema dobnim kategorijama te prema kvartalima u kojima su antibiotici propisani (sezonske varijacije) [6].

Rezultati

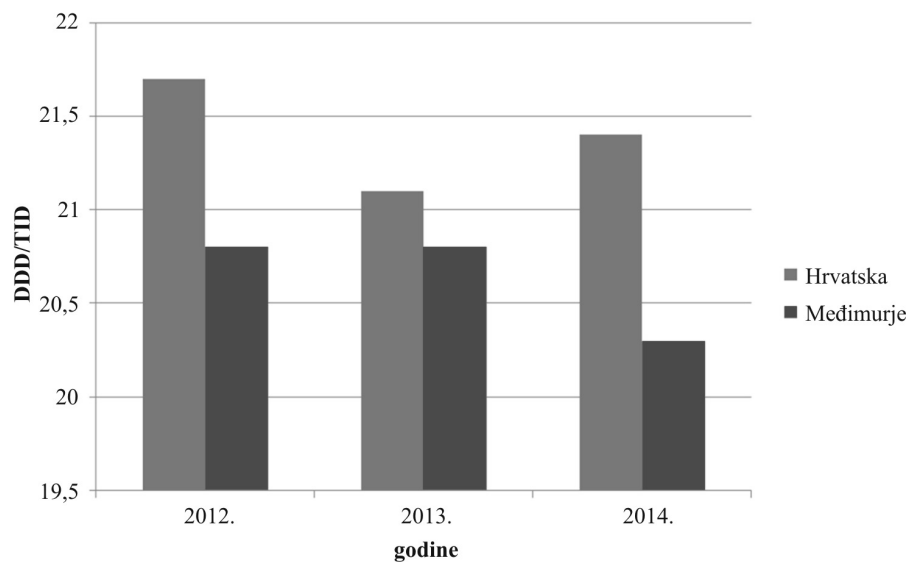
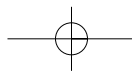
U zadnje tri godine praćenja potrošnje antibiotika prema istom izvoru podataka (HZZO) te denominatoru (popis stanovništva iz 2011. godine) rezultati pokazuju vrlo ujednačenu ambulantnu potrošnju antibiotika u Hrvatskoj: u 2012. 21,7 DDD/TID; 2013. 21,1 DDD/TID; 2014. 21,4 DDD/TID. (Slika 1.)

U Međimurju, u istom razdoblju, ambulantna potrošnja je niža od Hrvatske te se, u zadnjoj godini, uočava lagani trend pada potrošnje: 2012. 20,8 DDD/TID, 2013. 20,8 DDD/TID te 2014. 20,3 DDD/TID. (Slika 2.) Udio ambulantne potrošnje antibiotika u ukupnoj potrošnji zadnje tri godine praćenja redom iznosi 95 %, 95 %, 94 %. (Slika 3.)

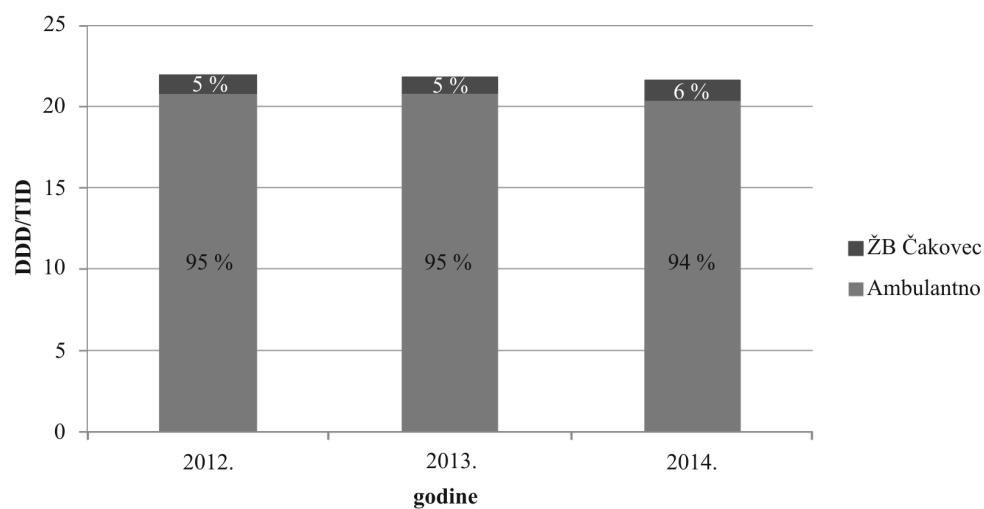
Relativni udio pojedinih klasa antibiotika u sve tri godine vrlo je sličan. Najveći udio u potrošnji antibiotika čine penicilini J01C (66 %; 69 %; 67 %), zatim skupina makrolid-linkozamid J01F (11 %; 11 %; 10 %), cefalosporini J01D (9 %; 8 %; 8 %) te kinoloni (5 %; 5 %; 4 %). Klase antibiotika s najmanjim udjelom u ukupnoj potrošnji čine tetraciklini (J01A) (3,8 %; 4,3 %; 3,9 %), skupina sulfonamida (J01E) (2,8 %; 2,8 %; 2,5 %), te skupina ostali antibiotici (J01X) (2,4 %; 2,4 %; 3 %). Potrošnja skupine aminoglikozida (J01G) ne bilježi se u ambulantnoj potrošnji. (Tablica 1.; Slika 4.)

Omjer potrošnje antibiotika prema spolu značajno je na strani ženskog spola, u ukupnoj potrošnji, ali i kod svih klasa antibiotika. (Tablica 2.; Slika 5.)

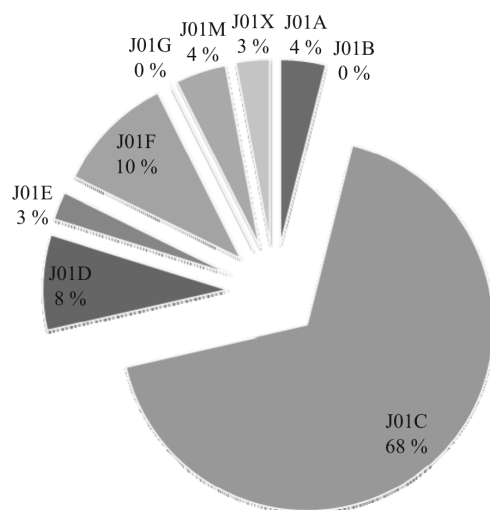
Potrošnja antibiotika prema dobi pokazuje najviše vrijednosti u dobnj skupini od 1 do 4 godina (1,44 DDD/TID) i u dobnj skupini od 50 do 54 godine (1,43 DDD/TID). Najniža potrošnja je zabilježena u dojenačkoj populaciji od 0 do 1 godine (0,3 DDD/TID). U kategoriji od 15 do 19 godina uočava se također visoka potrošnja antibiotika od 1,37 DDD/TID. Od 65. godine pa po skupinama od po 5 godina do 85. godine potrošnja antibiotika pada, tako da u skupini od 85 i više godina ona iznosi 0,31 DDD/TID. (Slika 6. i Slika 7.)



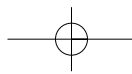
Slika 1. Ambulantna potrošnja antibiotika u Hrvatskoj i Međimurju
Figure 1. Total outpatient antibiotic consumption in Croatia and Međimurje



Slika 2. Potrošnja antibiotika u Međimurju: bolnička i ambulantna
Figure 2. Total antibiotic consumption in Međimurje: hospital and outpatient

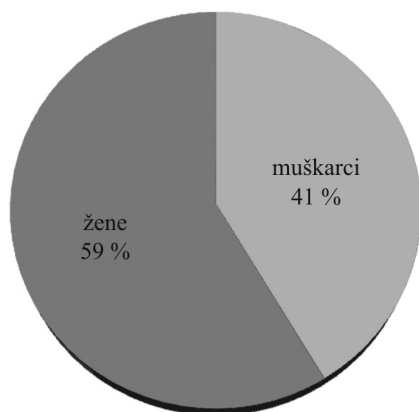


Slika 3. Potrošnja antibiotika u Međimurju u 2014. po klasama – relativni udio
Figure 3. Total antibiotic consumption in Međimurje in 2014 by class – relative proportion



Tablica 1. Ambulantna potrošnja antibiotika u Međimurju (DDD/1000 stanovnika/dan) po klasama**Table 1.** Ambulatory antibiotic consumption in Međimurje (DDD/TID) by class

Godina/ year	DDD/1000 stanovnika/dan (TID)									
	Ukupno antibiotika/ Total antibiotics	J01A	J01B	J01C	J01D	J01E	J01F	J01G	J01M	J01X
2012.	20,8	0,8	0	13,7	1,9	0,6	2,3	0	1	0,5
2013.	20,8	0,9	0	13,9	1,7	0,6	2,3	0	1	0,5
2014.	20,3	0,8	0	13,7	1,7	0,5	2,1	0	0,9	0,6

ATK klasifikacija antibiotika: / ATC Classification of Antibiotics**J01A** – Tetraciklini / Tetracyclines**J01B** – Amfenikoli / Amphenicols**J01C** – β Laktami – Penicilini / β Lactam-Penicillins**J01D** – β Laktami – Cefalosporini / β Lactam-Cephalosporins**J01E** – Sulfonamidi i Trimetoprim / Sulfonamides and Trimethoprim**J01F** – Makrolidi, Linkozamidi i Streptogramin / Macrolides, Lincozamides and Streptogramin**J01G** – Aminoglikozidi / Aminoglycosides**J01M** – Kinoloni /Quinolones**J01X** – Ostali (Glikopeptidi, Polimiksin, Metronidazol, Nitrofurantoin) / Other (Glycopeptides, Polymyxin, Metronidazole, Nitrofurantoin)**Slika 4.** Ambulantna potrošnja antibiotika u Međimurju prema spolu – relativni udio**Figure 4.** Total ambulatory antibiotic consumption in Međimurje according to sex – relative proportion

Ističe se povećana potrošnja antibiotika u zimskim mjesecima (prvi i zadnji kvartal godine), što ukazuje na povećanu potrošnju antibiotika u liječenju respiratornih infekcija, koje su učestale u tim mjesecima. (Tablica 3.; Slika 8.)

Najveća potrošnja u zimskim mjesecima bilježi se u skupini penicilina (J01C) i makrolid- linkozamid skupini (J01F).

Skupina penicilina (J01C) čini najveći udio u ambulantnoj potrošnji antibiotika, čak 68 % od svih potrošenih antibiotika. Unutar te klase antibiotika, potrošnja kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline čini preko 60 % (61 %), dok je potrošnja također širokospektralnih peni-

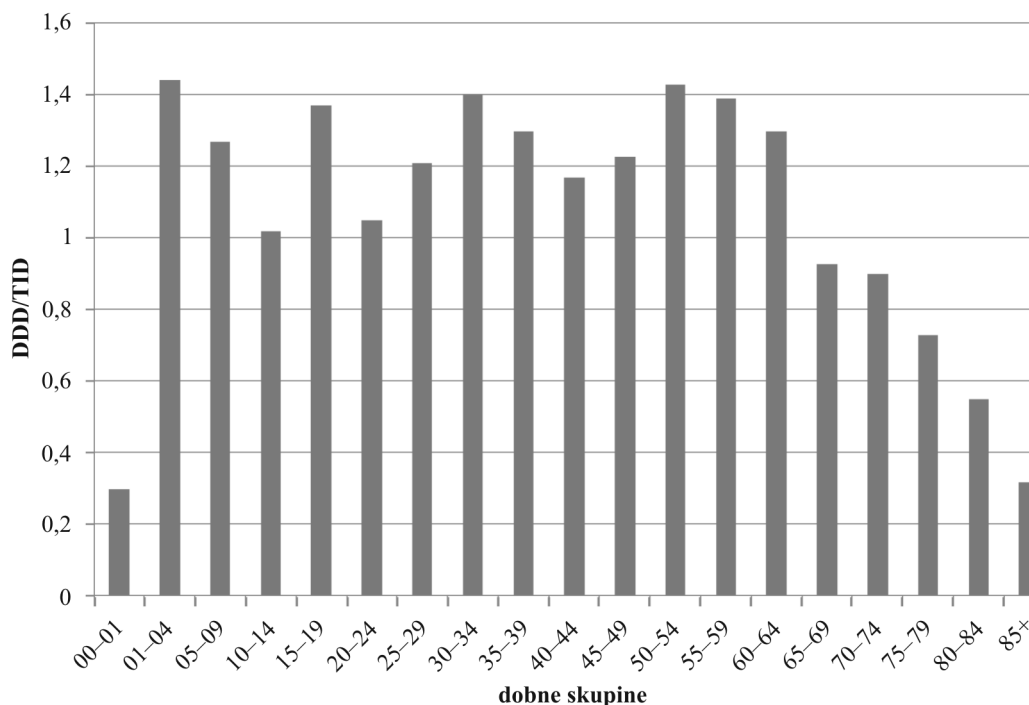
Tablica 2. Ambulantna potrošnja antibiotika po klasama i prema spolu**Table 2.** Total ambulatory antibiotic consumption by class and according to sex

	DDD/TID	
	Muškarci/males	Žene/females
J01A	0,54	0,97
J01B	0	0
J01C	12,5	14,76
J01D	1,05	2,3
J01E	0,34	0,73
J01F	1,74	2,41
J01G	0,01	0
J01M	0,83	1,08
J01X	0,19	0,94
Ukupno/Total	8,39	11,87

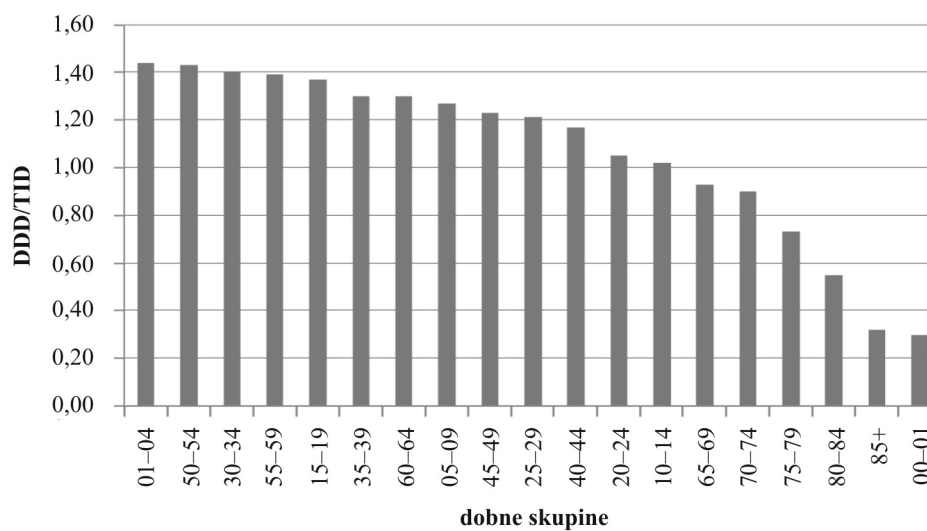
cilina-amoksicilin/ampicilin J01CA dvostruko manja (31 %). Udio uskospaktralnih penicilina (J01CE) čini svega 8 % potrošnje, dok je udio penicilina rezistentnih na β -laktamaze (J01F) iznimno mali, odnosno iznosi 0,02 DDD/TID. (Tablica 4.; Slika 9.)

U klasi kinolona J01M najveći udio u potrošnji čini norfloksacin (57 %), zatim ciprofloksacin (31 %), dok levofloksacin i moksifloksacin čine udio od 7 %, odnosno 5 % potrošnje kinolona. (Tablica 5.; Slika 10.)

Uroantiseptik nitrofurantoin (J01XE) jedini je antibiotik koji čini potrošnju u klasi ostali antibiotici (J01X). Potrošnja tog uroantiseptika dominantna je kod žena. (Tablica 2.)



Slika 5. Ambulantna potrošnja antibiotika po dobnim skupinama
Figure 5. Total ambulatory antibiotic consumption by age groups



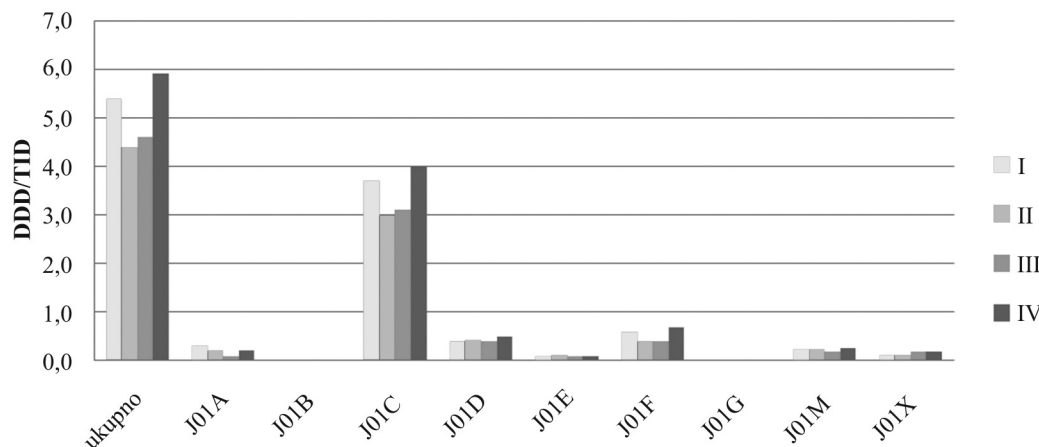
Slika 6. Ambulantna potrošnja antibiotika po dobnim skupinama – rang lista
Figure 6. Total ambulatory antibiotic consumption by age groups – ranking list

Rasprava

Upotreba antibiotika, osobito prekomjerna i nepravilna pridonosi razvoju bakterijske rezistencije. Analizirana je potrošnja antibiotika u Međimurju u zadnje tri godine 2012. – 2014. godine, s posebnim osvrtom na ambulantnu potrošnju i njezine osobitosti u 2014. godini. Ukupna potrošnja antibiotika u tri zadnje godine u Međimurju je niža u odnosu na potrošnju u Hrvatskoj. (Tablica 6.; Slika

11.) Najveća količina antibiotika u Međimurju propisuje se u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (94–96 %), najviše u vrtićkom uzrastu djece, dobnj skupini od prve do četvrte godine.

Više antibiotika koriste ženske osobe (59 %) i to svih klasa antibiotika. Osobito više, u odnosu na muškarce, u liječenju koriste skupinu tetraciklina (J01A); skupinu cefalosporina (J01D); skupinu sulfonamida (J01E) te skupinu ostali antibiotici (J01X), koju čini samo nitrofurantoin u



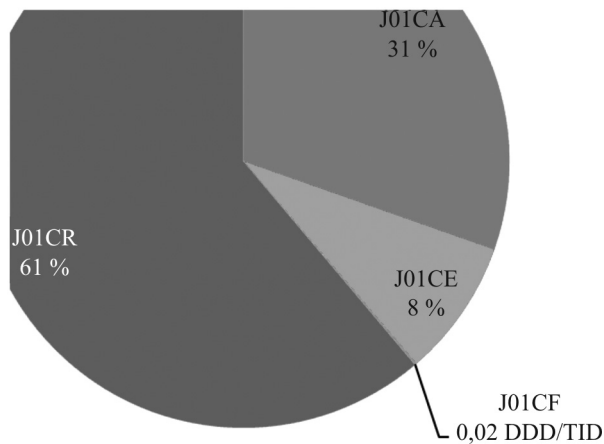
Slika 7. Ambulantna potrošnja po kvartalima

Figure 7. Total ambulatory antibiotic consumption; "seasonal variation"

Tablica 3. Ambulantna potrošnja antibiotika u Međimurju (DDD/1000 stanovnika/dan): po kvartalima i klasama

Table 3. Total outpatient antibiotic use in Međimurje (DDD/TID): by quarters and by class

		DDD/1000 stanovnika/dan (TID)								
		Ukupno / Total	J01A	J01B	J01C	J01D	J01E	J01F	J01G	J01X
Kvartali/ quarter	I	5,4	0,3	0,0	3,7	0,4	0,1	0,6	0,0	0,2
	II	4,4	0,2	0,0	3,0	0,4	0,1	0,4	0,0	0,2
	III	4,6	0,1	0,0	3,1	0,4	0,1	0,4	0,0	0,2
	IV	5,9	0,2	0,0	4,0	0,5	0,1	0,7	0,0	0,3



Slika 8. Ambulantna potrošnja klase penicilina (J01C)

Figure 8. Outpatient use of penicillins (J01C)

ambulantnoj potrošnji. Razlog tome su znatno češće urinarne infekcije, kao najčešće izvanbolničke, bakterijske infekcije, u svim dobnim kategorijama žena. Genitalne infekcije kod žena sigurno su drugi značajan razlog uzimanja više antibiotika u odnosu na muškarce.

U Međimurju se prati pojava sezonske uporabe antibiotika, s izrazitim porastom potrošnje u zimskim kvartalima, prva i zadnja tri mjeseca u godini. Sezonske varijacije u potrošnji ukazuju na 26 % veću potrošnju antibiotika u

Tablica 4. Ambulantna potrošnja klase penicilina (J01C)

Table 4. Outpatient use of penicillins (J01C)

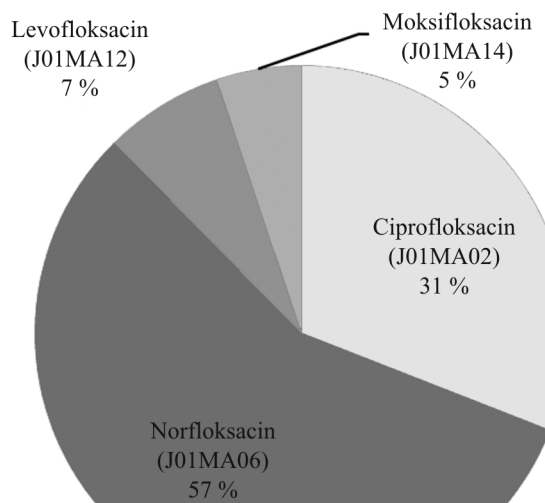
	DDD/TID
Penicilini širokog spektra / Broad-spectrum penicillins (J01CA)	4,16
Penicilini uskog spektra / Narrow spectrum penicillins (J01CE)	1,14
Penicilini rezistentni na β-laktamaze / Beta-lactamase resistant penicillins (J01CF)	0,02
Kombinacija s β-laktamaza inhibitorima / Combinations of penicillins, including beta-lactamase inhibitors (J01CR)	8,36

zimskim mjesecima. (Tablica 3.) Najveća povećanja potrošnje, tijekom zimskih kvartala, uočavaju se u klasi penicilina (J01C) te u klasi makrolid-linkozamid (J01F). (Slika 8.)

Kako bi se osvijestila javnost o važnosti pravilne uporabe antibiotika Mikrobiološki laboratorij kontinuirano, već petu godinu za redom, organizira javnu kampanju o razumnoj potrošnji antibiotika pod nazivom "Prehlada ili gripa? Reci "NE" antibioticima" u zimskim mjesecima,

Tablica 5. Ambulantna potrošnja klase kinolona (J01M)**Table 5.** Outpatient use of quinolones (J01M)

	DDD/TID
Ciprofloksacin (J01MA02)	0,30
Norfloksacin (J01MA06)	0,55
Levofloksacin (J01MA12)	0,07
Moksifloksacin (J01MA14)	0,05

**Slika 9.** Ambulantna potrošnja klase kinolona (J01M)**Figure 9.** Outpatient use of quinolones (J01M)

obično u veljači, kada je i najveća učestalost oboljelih od različitih respiratornih, najčešće virusnih infekcija, osobito gripe. Upravo u to vrijeme, tijekom zimskih kvartala u godini se uočava povećana potrošnja antibiotika. Uz zaposlenike Zavoda za javno zdravstvo Međimurske županije podršku kampanji pruža Hrvatski liječnički zbor (HLZ) Podružnica Čakovec čiji članovi, liječnici i stomatolozi aktivno sudjeluju u provedbi kampanje. Javnu kampanju prate i mediji te se putem lokalne televizije, radija i novina šire informacije o pravilnoj upotrebi antibiotika. Tijekom kampanje prolaznike se educira osobno te putem različitih edukativnih materijala s jasnim porukama o pravilnoj uporabi antibiotika.

Zaključak

Važno je pratiti potrošnju antibiotika, ne samo na nivou države, već i po regijama, jer postoje razlike u propisivanju antibiotika [9, 10, 11]. Iako je u Međimurju potrošnja antibiotika niža u odnosu na Hrvatsku, podaci (20,8; 20,8; 20,4 DDD/TID) ukazuju na pretjeranu potrošnju antibiotika u usporedbi sa zemljama u Europi koje su najniži potrošači antibiotika (Nizozemska 10,6 DDD/TID) [6]. Ambulantna potrošnja iznosi preko 95 % ukupne potroš-

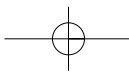
nje antibiotika. Najviše antibiotika troše djeca vrtićkog uzrasta od 1. do 4. godine života, zatim odrasli u dobnim skupinama 50–54, te u 30–34 i 55 do 59 godina. Sljedeća grupa koja troši najviše antibiotika su mladi u dobi od 15 do 19 godina. (Slika 7.)

Najzastupljenija klasa antibiotika koja se koristi u ambulantnoj primjeni su penicilini, od kojih je preko 90 % širokog spektra.

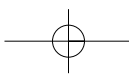
Usprkos brojnim stručnim i javnozdravstvenim aktivnostima koje se provode u Hrvatskoj koordinirano putem ISKRA-e zadnjih desetak godina, ali i stručnim aktivnostima koje kontinuirano u Međimurju usmjeravamo na različite ciljne skupine, još uvijek se ne uočavaju stabilni silazni trendovi u potrošnji antibiotika. Potrošnja antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti daleko nadmašuje stvarne potrebe za antibioticima, tako da postoji značajan prostor za racionalizaciju ukupne potrošnje, ali i same strukture antibiotske potrošnje. Prve naznake promjena u propisivanju najlakše ćemo uočiti kroz praćenje sezonske potrošnje antibiotika, ako se počinju smanjivati amplitude u potrošnji između zimskih i ljetnih kvartala u godini. Poseban fokus treba usmjeravati na liječnike primarne zdravstvene zaštite i javnost, osobito tijekom zimskih mjeseci, kako bi se neopravdano visoka potrošnja antibiotika u liječenju respiratornih infekcija, koje su najčešće virusne etiologije, smanjila.

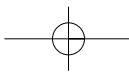
Literatura

- [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
- [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/aractionplan.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 i www.emea.europa.eu
- [4] Tambić Andrašević A. Kontrola rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj. *Infektol Glas* 2009; 29: 145–150
- [5] Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Kolegij javnog zdravstva, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Osjetljivost bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj 2014.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
- [7] Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Kolegij javnog zdravstva, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Osjetljivost bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj 1998.



- [8] Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H; ESAC Project Group. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 419–428.
- [9] Hicks L, Bartoces Monina G, Roberts R, et al. US Outpatient Antibiotic Prescribing Variation According to Geography, Patient Population, and Provider Specialty in 2011. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1308–1316.
- [10] Versporten A, Sharland M, Bielicki J. et al. The Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Project. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 242–253.
- [11] Coenen S, Adriaenssens N, Versporten A. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient use of tetracyclines, sulphonamides and trimethoprim, and other antibacterials in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 57–70.





Dobrodošli u nadolazeće treće doba antimikrobne terapije

Ivan KOSALEC, izv. prof. dr. sc., mag. pharm., predstojnik Zavoda za mikrobiologiju

Zavod za mikrobiologiju Farmaceutsko-bio-kemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

*antimikrobna terapija
alternativni pristup
otpornost mikroba na antibiotike
rezistencija*

Key words

*antimicrobial therapy
alternative approach
microbial resistance to antibiotics
resistance*

Primljeno: 2015-??-??

Received: 2015-??-??

Prihvaćeno: 2015-??-??

Accepted: 2015-??-??

Kriza kao pokretač promjena

Prema Thomasu S. Kuhnu [1] kriza je osnovni pokretač i svojevrсни preduvjet nadolazećim novim teorijama te se ujedno kroz nju i zahvaljujući njoj propituju mogući odgovori i modaliteti budućih rješenja. Kriza kao i reagiranje na nju je osnovni pokretač nadilaženja starih i razvoja novih paradigmi kao odgovora na nemogućnost iznalaženja odgovora na činitelje krize. Kriza unutar (ne)mogućnosti primjene registriranih antimikrobni lijekova¹ uslijed otpornosti mikroba na njih te povećanje pobola, mortaliteta i posljedičnih komplikacija unutar zdravstvene

Pregledni rad

Problem otpornosti mikroba na antibiotike može se sagledati kao globalni, kompleksan i sistemski problem s društvenim, kulturnim, socijalnim i političkim posljedicama. Nekoliko je strategija kako prevladati otpornost mikroba na antibiotike, no danas postoji potreba za globalnom strategijom u solidarnoj borbi protiv ove sporo-razvijajuće i progresivne nepogode. Budući da na sve uključene dionike u ovom dinamičnom procesu postoji javni pritisak, ujedno je taj pritisak usmjeren i na znanstvenu zajednicu. Odgovor je na povratak na specifičnu terapiju putem primjene terapijskih monoklonalnih protutijela, ali i primjene inhibitora mikrobne virulencije, bakteriofagnih lizina, antimikrobnih peptida, potencijatora učinka antibiotika, imunomodulatora i dr. Ti pristupi, od kojih je većina orijentirana mikrobo-specifično, uvode nas u treće doba antimikrobne terapije koje se polako rađa napuštajući dominaciju antibiotske molekularne paradigme.

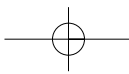
Welcome To the Emerging Third Era of Antimicrobial Therapy

Review paper

The problem of antimicrobial resistance (AMR) could be seen as a global, complex and systemic problem with social, cultural and political consequences. There are several strategies how to overcome AMR, but today we need a unique global and solidary strategy to combat this slowly emerging and progressive disaster. Because all stakeholders in this dynamic challenging process are involved, scientists are also under public pressure to resolve this problem. Nowadays, scientific approach to combat AMR is focused on the need for a specific therapy. This approach includes the use of therapeutic monoclonal antibodies, microbial virulence inhibitors, bacteriophage lysins, antimicrobial proteins, potentiators of current antibiotics, immunomodulators, etc. These approaches, most of which are microbe-specific oriented, introduce us to the third era of antimicrobial therapy, which slowly arises from the domination of molecular paradigmatic era of antibiotics.

skrbi uvjetovanih terapijskim neuspjehom sveopći je i široj javnosti prepoznat problem. Otpornost mikroba na antimikrobne lijekove danas je multidimenzionalan, sistemski, kompleksan i globalni problem. Na svjetskom nivou, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) prepoznala je problem kao globalnu javno-zdravstvenu prijetnju za koju je potreban vertikalni odgovor kroz sva državna tijela te je dat naglasak na što aktivnijoj ulozi dionika unutar društva u cjelini² [2]. Naime, dosadašnja epidemiološka praćenja otpornosti mikroba na antimikrobne lijekove dobro su povezana, a sama tehnička podrška se usavršava tako da se informacije o otpornosti mikrobnih

¹ U ovom radu će se pod antimikrobni lijekovi govoriti uglavnom o antibioticima i otpornosti mikroba na tu skupinu antimikrobnih lijekova (istoznačnica je i uvriježen pojam antimikrobna rezistencija)



izolata na antibiotike prikupljaju preko *The Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (GLASS) te čine osnovu za analizu i posljedično odlučivanje osnovano na dokazima i to na lokalnoj, nacionalnoj i regionalnoj razini [3]. Na Europskom nivou postoji mreža *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) unutar Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) [4] koji je osnovan prema odluci broj 2119/98/EC Europskog parlamenta i Koncila [5] te Europske regulative broj 851/2004 [6]. Širenje otpornosti mikroba na osnovu sakupljenih podataka pojedinih članica EU su prikazani kao otpornost mikrobne vrste na skupinu antibiotika (npr. treća generacija cefalosporina) ili pojedinih antibiotika (npr. vankomicin). Podaci za potrošnju antibiotika na nacionalnoj razini prikupljaju se preko *The European Surveillance System* (TESSy) kojeg je Republika Hrvatska članica. Interaktivne baze podataka za pojedine zemlje članice se objavljuju na godišnjoj razini koristeći anatomsko-terapijsko-kemijsku (ATK) podjelu antibiotika do 4.-te hijerarhijske razine, a Republika Hrvatska objavljuje podatke od 2000. godine za primarnu zdravstvenu zaštitu kao i za bolničke primjene. Globalno gledajući, otpornost etiološkog uzročnika malarije (*Plasmodium* spp.) na antimalarike je svjetski prepoznat problem pogoršan i pojavom otpornosti na prvu liniju liječenja (artemisinin-kombinirajuća terapija). No, nadu budi nekoliko djelatnih tvari u fazi II/fazi III kliničkih ispitivanja kao i registracija cjepiva za prevenciju malarije uzrokovane vrstom *P. falciparum* u djece sub-saharske Afrike (djelatna tvar je cirkum-sporozoroitni protein CSP srašten sa S-proteinom hepatitisa B kao RTS, S cjepivo sa adjuvansom AS01 pod nazivom Mosquirox™) [7]. Neke kombinacije antimalarika već u fazi registracije ili su odobrene od strane Europske ili Američke agencije za lijekove (npr. artemeter-lumefatrin, dihidroartemisinin-piperakvin, pironaridin-artesunat, artesunat-amodijavin, artesunat injektibilni) [8, 9]. Osim malarije, na svjetskom planu je porast otpornosti HIV-a na specifičnu terapiju, te sve veća pojava višestruko-otpornih sojeva *Mycobacterium* spp. s posljedičnim višestruko-otpornim sojevima, posebice i na izonijazid i refampicin (tzv. MDR-TB), no i razvoj sojeva otpornih i na

drugu liniju terapije (tzv. XDR-TB sojevi); nadalje otpornost uzročnika gonoreje na 3. generaciju cefalosporina uz rastuću, gotovo epidemijску pojavu sve veće otpornosti uzročnika infekcija mokraćnog sustava, pneumonija, bakterijemija, odnosno povećan udio MRSA i otpornosti gram-negativnih bakterijskih vrsta i ESKAPE patogena³ [2]. Posljedično tomu, produženo je liječenje nekih bolesti uz povećane troškove kao i povećan mortalitet. Nadalje, uspješnost antimikrobne terapije je u drugoj polovici XX. stoljeća postala sve više upitno, a Arturo Casadevall [10] navodi nekoliko razloga. Prvi je epidemija imunokompromitiranih pacijenata, gdje je uspješnost antimikrobne terapije često manje učinkovita, nadalje pojava novih etioloških uzročnika kao i ponovno javljanje "starih" patogena te naposljetku široka rasprostranjenost višestruko-otpornih mikrobnih sojeva [10]. Stoga se Kuhnove pretpostavke krize sa samog početka ovog preglednog rada čine posvema realnima, a pogotovo ako je čitatelj epidemiolog, infektolog ili mikrobiolog. Dakako, epidemiološke studije i prikupljeni nacionalni, regionalni te svjetski izvještaji upozoravaju na gubljenje bitke te time otvaraju pitanja koja su se do sada propitivala unutar zdravstvene struke (liječnici koji propisuju terapiju, medicinskih mikrobiologa, medicinskih i ne-medicinskih dionika upravljanja rizicima); znanstvene zajednice te sistemski gledano svih onih koji su ili će tek postati dionici razvoja otpornosti mikroba na antimikrobnu terapiju (primjena antibiotika u poljoprivredi i akvakulturu te posebice unutar veterinarske medicine⁴). Stoga je i kriza unutar neuspješne terapije infekcija ujedno i globalni problem. Dokaz tomu su i reagiranja WHO i njenih pod-odbora⁵, *Food and Agriculture Organization* (FAO)⁶ Ujedinjenih naroda (uz *World Organisation for Animal Health*, OIE), Američki i Europski centri za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC, ECDC), Europska agencija za lijekove (EMA) te brojne udruge vladinih i nevladinih organizacija kao npr. *Antibiotic Resistance Coalition*⁷, *ReAct Group*⁸, *The European Academies Science Advisory Council* (EASAC)⁹, *Innovative Medicines Initiative*, *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance* (JPIAMR) i druge. Brojne su i deklaracije koje potpisuju od WHO, OIE, ESDC i druge

² globalnu strategiju i prijedloge akcijskog plana na svjetskom nivou predložili su S. J. Hoffman i sur. (Hoffman SJ, Caleo GM, Daulaire N, Elbe S, Matsoso P, Mossialos E, Rizvi Z, Rootingen J-A, Strategies for achieving global collective action on antimicrobial resistance, *Bull World Health Organ* 2015;93:867-876), dok dosadašnje razloge koji su doveli do povećanja otpornosti mikroba objašnjavaju D. Wallinga i sur. (Wallinga D, Rayner G, lang T, Antimicrobial resistance and biological governance: explanations for policy failure, *Public Health* 129; 2015:1314-25)

³ ESKAPE patogeni čine: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* spp., osim toga mehanizmi otpornosti ne uključuju samo tvorbu karbapenemaza, ESBL-proširenog spektra β -laktamaza ili metalo- β -laktamaza) već i promjene permeabilnosti stanične stjenke i povećan efluks pumpi, dok su otpornost na kolicin i tigeciklin već zabilježeni, a što izrazito otežava terapiju ili ju čini nemogućom.

⁴ Odnos mikrobiota u okolišu kao izvora gena za otpornost na antibiotike opisuje Wright (26)

⁵ <http://www.who.int/drugresistance/en/>

⁶ <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/en/>

⁷ <http://www.reactgroup.org/uploads/ARC-declaration/ARC-declaration-May-22-2014.pdf>

⁸ <http://www.reactgroup.org/#>

⁹ <http://www.easac.eu/home/reports-and-statements/detail-view/article/antimicrobia.html>

javne ili privatne fondacije, farmaceutske i biotech tvrtke ili one koje proizvode dijagnostičke testove. Jedan od primjera je i *Declaration by the Pharmaceutical, Biotechnological and Diagnostics Industries on Combating Antimicrobial Resistance*¹⁰ (siječanj 2016), kao i ranije deklaracije G7 skupine u Berlinu 2015.-te pod geslom GUARD (*Global Union for Antibiotics Research and Development*)¹¹.

U Republici Hrvatskoj hvale su vrijedne inicijative za racionalizaciju primjene antibiotika za zdravstvene djelatnike putem smjernica *Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike* (ISKRA) Ministarstva zdravlja, dok su javne kampanje (putem televizije¹², radijskog programa, javnih kampanja na gradskim trgovima te unutar stručnih društava ili na javnim gradskim panoima kao i unutar zdravstvenih ustanova kao što su ordinacije ili ljekarne) usmjerene na građane (tijekom Europskog dana svjesnosti o antibioticima 18. studenoga) ili ciljne skupine građana (npr. djeca sa publikacijom *Kako je Ješko pobijedio prehladu*¹³). Globalnost problema je prepoznata i u Hrvatskoj gdje su unutar ISKRA odbora stručnjaci iz niz struka i državnih tijela te se problemu otpornosti antibiotika pristupa inter- i multidisciplinarno sa simpozijem jednom godišnje kao i izvještajima i znanstvenim pristupom tijekom simpozija ili kongresa.

No, krenimo od prvotne točke u razrješenju problema – kako je ljudski razum do sada reagirao te kako je terapeutski paradigmatički pristup doveo do kolateralnih žrtava – otpornost mikroba na antibiotike te posljedično sve više istaknutom težnjom za promjenom paradigme unutar svih dionika? Postaviti ćemo si i etička pitanja o problemu koji nas sve pogađa te o moralnim odlukama i dvojabama koje proizlaze iz tih odluka. Moguća rješenja u savladavanju otpornosti mikroba na antibiotike prisutan unutar znanstvene zajednice je također dio ovog rada.

Prvo doba antimikrobne terapije

U sam osvit pronalaženja etiološkog uzročnika zaraznih bolesti, posljedični paradigmatički odgovor je bio kako spriječiti razvoj kliničke manifestacije, dakle ne kako prevenirati, već kako odagnati simptome i oštećenje tkiva ili organa nositelja (molekularni postulati unutar mikrobne patogeneze su bili u povojima). Ovdje dominiraju postupci primjene imunoglobulina iz seruma konja, tzv. serum-ska terapija protiv uzročnika kojima je dominantan virulentni čimbenik toksin. Prepoznajući taj čin kao izuzetan napredak u medicini, 1901. godine Emilu von Behringu je

dodijeljena Nobelova nagrada za razvoj i primjenu anti-difteričnog seruma. U to vrijeme paradigma liječenja zaraznih bolesti je bila usmjerena ka primjeni protu-toksičnog konjskog seruma protiv difterije, hemolitičnog streptokoka, dizenterije uzrokovane šiga-toksinom, tetanusa, pliske gangrene, primjena "antimikrobnog" konjskog seruma protiv pneumokoknih, meningokoknih te infekcije uzrokovanih leptospirama i protu-virusnih seruma od konvalescenata za liječenje ospica, žute groznice, protiv dječje paralize, influence i štenecaka u pasa [9]. No, sigurnost same primjene bila je upitna zbog posljedične anafilakse uslijed stvaranja protutijela (IgE) na konjske proteine, alergijskih reakcija, tvorbe IgG te imunih kompleksa i Arthusove reakcije na mjestu primjene. No, otkriće monoklonalnih protutijela 80.-ih godina prošlog stoljeća uvelike je promijenilo stav o racionalnoj primjeni konjskih protutijela u čovjeka, posebice uslijed spoznaja o sigurnosti primjene [9]. Upravo ta sigurnost primjene otvoriti će pitanje i učinkovitosti terapije kao jednog od glavnih ciljeva ocjene kakvoće lijekova (i cjepiva, dakako) kako ih danas poimamamo. Naime, sve od 1890.-tih godina, erzipel i bedrenica su također bile liječene serumskom terapijom dok se promjena paradigme dogodila intenzivnim laboratorijskom radom i sintezom te racionalizacijom sinteze sulfonamida i posljedičnom učinkovitošću primjene tih niskomolekularnih, dobro definiranih molekula kao djelatnih tvari u ranim 30.-tim godinama prošlog stoljeća. Valja naglasiti da su i u prijelaznom razdoblju, od serum-ske terapije do dobro definirane primjene sintetskih djelatnih tvari bili pokušaji primjene npr. salvarzana za liječenje sifilisa, kinina za liječenje malarije te optohina za pneumokokne infekcije. Stoga su sulfonamidi bili okosnica ulaska u novo paradigmatičko razdoblje liječenja infekcija. Štoviše, serum-ska terapija se nikako nije mogla nositi sa cijenom, stabilnošću lijekova, jednostavnošću sinteze i primjene te relativno niskom toksičnošću sulfonamida kao djelatnih tvari [11]. Vrata druge ere antimikrobne terapije širom su bila otvorena posebice ulaskom penicilina izoliranog biosintetskim putem tijekom II. Svjetskog rata i široke kliničke upotrebe istog. No, s jedne strane promjena paradigme je vrlo uočljiva, lijek je ona tvar kojoj se mogu definirati učinci uočljivi kliničaru, a s druge strane farmaceutska kakvoća koja je bila u povojima te posljedično tomu i pokušaj definiranja definiranja farmakokinetike djelatne tvari. No, ono što je odvajalo te dvije paradigme jest specifičnost terapije. Naime, prva era terapije primjena uglavnom homolognih protutijela iz konjskog seruma je bila mikrobno-specifična te time i ciljana s obzirom na etiološkog uzročnika ili na njegove toksine. Dakle, difterično

¹⁰ http://amr-review.org/sites/default/files/Declaration_of_Support_for_Combating_AMR_Jan_2016.pdf

¹¹ http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/G/G7-Ges.Minister_2015/G7_Health_Ministers_Declaration_AMR_and_EBOLA.pdf

¹² npr. za Europski dan svjesnosti o antibioticima 18.11.2015. prikaz na HTV: <http://www.hrt.hr/309118/magazin/europski-dan-svjesnosti-o-antibioticima>

¹³ <http://ecdc.europa.eu/hr/eaad/National%20campaign%20materials/jesko-print.pdf>

dijete se liječilo difteričnim anti-serumom. Pomak u drugo doba ili eru antimikrobne terapije označila je primjena mikrobnog nespecifične terapije sa djelatnim tvarima odnosno antimikrobnim sredstvima s posve drugačijim mehanizmima djelovanja usmjerenim ka širokoj populaciji mikrobnih vrsta, dakle nespecifičnog djelovanja sa izrazito brojnim kolateralnim žrtvama unutar ljudskom mikrobioma. Mehanizam eradikacije nije bio više primjena mikrobnog specifičnih protutijela (čak i sub-specifične terapije nakon tipizacije mikrobnog vrste na osnovu antigena) već mikrobnog nespecifičnog djelovanja sa širokim spektrom djelovanja na brojne mikrobnog. Dakle, kolateralne žrtve tijekom nespecifične terapije primjenom širokospektralnih antibiotika, a pogotovo uslijed sve većeg empirijskog pristupa, a ne patogen-specifičnog odnosno kauzalnog imala je za posljedicu (i ima još i danas) prilagodbu mikroba na antimikrobne lijekove, a što možemo gledati i u svjetlu darvinističke teorije prilagodbe na pojačan impuls iz okoliša.

O čemu govori pomak u treće doba antimikrobne terapije?

Prije svega, još uvijek je izraženo mišljenje da mikrobnog unutar (ne)poznatih ekoloških sustava nude mogućnost tvorbe producenata novih antimikrobnih tvari sa čak i novim mehanizmima baktericidnog učinka. Dakle, "stara" paradigma zasnovana na molekuli koja je lijek i koja djeluje mikrobnog još uvijek zaokuplja znanstveni prostor te se i dalje financiraju takva temeljna znanstvena istraživanja. Sama spoznaja da je identificirano tek mali broj pripadnika koljena Actinobacteria te im određen metabolički kapacitet tvorbe biološki aktivnih molekula sekundarnog metabolizma daje ozbiljnu nadu u pronalazak novih antibiotika. Valja spomenuti da su do sada streptomycete bile izvor dobro poznatih biološki aktivnih molekula koji su registrirani kao lijekovi, spomenimo neke kao antibiotike vankomicin, eritromicin, tetraciklin; antimikotik amfotericina B; citostatik mitomicina C i antiparazitik ivermektin kao i imunosupresiv rapamicina [12, 13].

Hoegberg i sur. [14] naglašavaju kako globalni problem otpornosti mikroba ujedno treba rješavati na globalnom nivou te savjetuje nekoliko mjera koje bi ispravile taj gorući problem, a uključuju a) dijeljenje znanstvenih informacija o otkrićima potencijalnih lijekova između tvrtki i studenata (na engl. *open source platform in drug discovery*); b) dijeljenje podataka o zbirkama biološki-aktivnih tvari¹⁴, c) omogućiti financijsko poticanje ranog razvoja novih antibiotika od strane vlada, fondova i međunarodnih

inicijativa, d) proširiti financijski rizik između zajednice i istraživača novih antibiotika, e) osnivanje međunarodne inicijative traganja za novim antibioticima te proporcionalno povećanje napora u manje razvijenim zemljama kao i sveučilišnim zajednicama koje proučavaju otpornost mikroba na antibiotike [14]. Nadalje, težnja ka optimizaciji antimikrobne terapije poznavajući farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka, smanjenju pogrešne primjene antibiotika kao i pretjerane primjene, povećanje kliničke učinkovitosti i sigurnosti lijekova uz edukaciju te pouzdaniju i bržu mikrobiološku dijagnostiku mogu pridonijeti smanjenju širenja otpornih mikrobnih sojeva [15]. No i farmaceutska industrija ima ulogu u nedovoljnom praćenju istraživanja, a za što je odgovorno niz čimbenika [16].

Nadolazeći paradigmatički pomak u razmišljanju rješavanja liječenja infekcija uzrokovanih višestruko-otpornih mikrobnih sojeva otvara i vrata primjeni lijekova koji nisu registrirani za indikaciju infekcija, a pokazuju antimikrobni učinak. Takva ko-administracija lijekova nije novost u terapiji, a najpoznatije kombinacije su inhibitori β -laktamaza, a uključuju klavulansku kiselinu, avibaktam i tazobaktam. Primjeri uspješnih (za sada) kombinacija su komoksiklav i novija kombinacija ceftazidim-avibaktam koja se pokazala učinkovitom na višestruko-otpornim sojevima karbapenemaza-producirajućih gram-negativnih bakterijskih sojeva te ceftolozan-tazobaktam kombinacija za liječenje infekcija uzrokovanih višestruko-otpornim sojevima pseudomonasa. Nada je i kombinacija aztreonam-avibaktam [17, 18]. U novije vrijeme sve se više pridaje pažnja širem pogledu na biološke učinke pojedinih tvari koje djeluju antimikrobno s poznatim mehanizmima učinka na molekularnom nivou, međutim kao dodatna vrijednost učinka se smatra i modulacija imunološkog sustava nositelja. Kao jedan od primjera su inhibitori metalohidrolazne klase enzima peptidne deformilaze (koji sudjeluju unutar biosintetskog N-formil-metioninskog koraka sinteze proteina prokariota, ali ne i eukariota). Ko-administracija tih bakteriostatskih selektivnih inhibitora sinteze proteina može potencirati antimikrobni učinak drugih lijekova [19]. Inhibitori enzima peptidne deformilaze djeluju antimikrobno i na intracelularne mikrobnog [20] te moduliraju imunološki odgovor nositelja putem povećanja tvorbe neutrofil-aktivirajućih peptida koji aktiviraju neutrofile nositelja kroz formil-peptidne receptore, a što je otvorilo novu granu antimikrobne terapije [21].

Nadalje, Ejim i sur. [22] utvrdili su da kombinacija neantibiotskih tvari uz antibiotike potencira njihov učinak. U studiji Ejima i suradnika dokazano je u *in vitro* uvjetima da sinergizam antibiotika i ne-antibiotika je moguć uz mino-

¹⁴ u svom preglednom članku Anna Zorzet (2014) daje moguću smjernicu u otkriću novih antibiotika putem kreiranja javno dostupnih baza kemijskih spojeva, u kojima bi se prikazale molekule izolirane iz prirodnih izvora kao što su mikrobnog sojevi iz različitih ekoloških sustava (uključujući i morske) te da bi prikaz trebao biti povezan s biološkim učinkom uz jasnu razliku učinka već otkrivenih prirodnih produkata (Zorzet A, *Overcoming scientific and structural bottlenecks in bacterial discovery and development*, *Upsala J Med Sci* 19; 2014:170-175).

ciklin i disulfiram (inhibitor acetaldehid-dehidrogenaze) na sojeve vrste *S. aureus*, uključujući i MRSA sojeve, dok je antimikrobni učinak disulfirama bio slab, no uz minociklin potencira mu se djelovanje. Nadalje, uočeno je i da beserazid (inhibitor DOPA dakarboksilaze) potencira baktericidni učinak minociklina. Sljedeći primjeri potencijatora minociklina su djelatne tvari kloroksin, tegaserod, askorbinska kiselina i mitomicin C protiv *P. aeruginosa* [22].

Osim biosintetskih puteva izolacija biološki aktivnih tvari iz skupine prirodnih produkata (neki su i antibiotici) uvelike se istražuju računalnim *in silico* moguća rješenja na molekularnom nivou [23, 24]. Posebice ohrabruju istraživanja *omics* tehnologijama, gdje bi se potpunim sekvencioniranjem patogena spoznalo o mogućim ciljnim mjestima vezanja (receptori, enzimi, DNK i dr.) novih biološki aktivnih tvari, inhibiranju metaboličkih putova ili mehanizama unutar mikrobne patogeneze i otpornosti na postojeće antibiotike. Mikrobni metabolizam ima također veliku ulogu u otkriću novih mehanizama ili ciljnih mjesta djelovanja postojećih ili molekula koje se tek istražuju jer mogu ukazati na enzime kao potencijalno nove mete inhibitora. No, sve veće spoznaje o nemogućnosti kultiviranja u *in vitro* uvjetima potencijalnih producenta antimikrobnih tvari dovela su do razvoja vektorom-vezujućih postupaka izolacije DNA nekulturable mikrobnih vrsta te umnožavanjem vektorski vezanih fragmenata DNA u donorskoj bakteriji i posljedičnom spoznajom o spektru sekundarnih metabolita inače nekulturable mikrobne vrste. Takva rekombinantna DNA tehnologija nudi nadu u pronalazak baze potpuno novih biološki aktivnih molekula, od kojih su one sa antimikrobnim učinkom najpoželjnije [25, 26]. Nadalje, spomenute kombinacije inhibitora sa antibioticima otvara širu, iako teoretsku mogućnost primjene i djelatnih tvari u lijekovima koji nemaju registriranu indikaciju anti-infektivnih lijekova, ali ipak posjeduju antimikrobni učinak na gram-pozitivne bakterijske vrste, na gram-negativne ili na obje skupine. To su npr. dobro poznati nesteroidni protu-upalni lijekovi npr. acetyl-salicilna kiselina, diklofenak i ibuprofen. No i određeni pripadnici drugih klasa lijekova također pokazuju¹⁵ antimikrobni učinak, npr. antiparazitik ivermektin te bigvandin metformin koji se uporabljaju za liječenja dijabetesa neovisnog o inzulinu [18]. Veliki doprinos temeljnim istraživanjima antimikrobnog učinka tvari iz prirodnog izvora su također i metabolit primarnog ili sekundarnog metabolizma biljnih vrsta, najčešće vaskularnih. S tim u vezi, velik broj izoliranih tvari iz biljnog izvora pokazuje antimikrobne učinke u uvjetima *in vitro/in vivo* kao što su npr. arbutin i metil-ar-

butin iz lista medvjete (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) kao dio komplementarne terapije liječenja rekurentnih cistitisa uzrokovanih uro-patogeni sojevima *E. coli* u žena [27], berberin iz žutike (*Berberis* spp. L) [28, 29], a antimalarik artemisinin je Nobelovom nagradom okrunjena prirodna molekula iz biljnog izvora koja je imala to svojstvo biti i klinički dostupnom nakon zadovoljenja kakvoće, sigurnosti te kliničke učinkovitosti liječenja malarije [30]. Međutim, iako su u *in vitro* uvjetima poznati podaci o antimikrobnom učinku navedenih tvari, sama primjena uz registrirane antibiotike je pravno upitna. Jedina mogućnost je primjena kao *off-label* lijekova no tek kada bi se dokazala potpuna učinkovitost, nus-pojave i druge podatke vezane za doziranje, put primjene [18]. Regulatorna pitanja odnosno brzina dolaska lijeka na tržište je također kamen spoticaja unutar rješenja otpornosti mikroba na antimikrobne lijekove, posebice što se tiče novih indikacija za one već registrirane, novih putove primjene istih, novih kombinacija sa već postojećim djelatnim tvarima iz drugih skupina lijekova te spomenuta *off-label* upotreba. Nadalje, put primjene antimikrobnih lijekova kao i načini oslobađanja lijekova su također jedan od izrazito naprednih znanstvenih pristupa a uključuju liposome kod intracelularnih patogena ili u slučaju mikrobnih biofilma, polimerne nosače [primjer je poli(kalid) i njegovi polimeri] ili primjenu putem aerosola (npr. aminoglikozida tobramicina kod pacijenata sa cističnom fibrozom kako bi se izbjegao negativan učinak mikrobnog biofilma) [31].

Gore navedene mogućnosti ubrajaju se u klasični viziju antimikrobnog liječenja, koja podliježe molekularnoj paradigmi da djelatna tvar djeluje mikrobicidno, ometajući metabolizam mikrobnih stanica na različitim molekularnim nivoima (inhibicija sinteze proteina, DNK, stanične stjenke i dr.). Drugi vid sprečavanja infekcija je primjena antigena s ciljem aktivne imunizacije, dakle prevencija. U tomu pogledu pozitivna istraživanja idu u prilog cjepivu protiv MRSA, a ne ometajući mikrobiote drugih vrsta stafilokoka (npr. sojevi vrste *Staphylococcus epidermidis* koji tvore brojne antimikrobne peptide/fenol-topljive moduline *in situ*, hidrolitičke enzime iz klasa proteinaza te time regulira eubioze kože, a i neke tvari stimuliraju lokalni imunološki odgovor nositelja inhibirajući pro-upalne citokine inducirane infekcijom žlijezda lojnica sa anaerobnom bakterijskom vrstom *Propionibacterium acnes*) koji su sastavni i zaštitni dio mikrobioma kože [32]. No, za razliku od bakterijskih vrsta čija je kapsula jedan od virulentnih čimbenika, a time i dobar antigen (npr. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*), čini se velikim izazovom proizvesti učin-

¹⁵ antimikrobni učinak ne-antibiotskih tvari u uvjetima *in vitro* se može prikazati prema učinkovitosti u koncentraciji 25 µg/mL ili manjima prema *European Gram-negative Antibacterial Engine* (akronim ENABLE) javno-privatnog projekta unutar Europske unije (pod konzorcijem *Innovative Medicines Initiative*). Također ohrabruje i pokretanje projekta *New Drugs for Bad Bugs* (akronim ND4BB) istog konzorcija (Rex JH, ND4BB: *Addressing the Antimicrobial Resistance Crisis*, *Nature Rev Microbiol* 2014; 12: 231–232).

kovit antigen kao potencijalno cjepivo protiv MRSA. Stoga se ne može primijeniti kapsularni antigeni kao cjepivo već je pristup MRSA cjepivu putem proizvodnje multivalentnog antigena, a izlazak na tržište se očekuje kroz sljedeće desetljeće [33], a i veterinarska medicina je zainteresirana za razvoj takvog cjepiva prvenstveno zbog prevencije mastitisa u krava [34].

No, koja su to stremljenja i pozivi znanstvenoj zajednici unutar globalnog problema otpornosti mikroba na antibiotike, a kriju se kao odgovor na krizu otkrića novih antibiotika? Ne ulazeći u razloge kojima farmaceutska industrija kao i *biotech* tvrtke ne ulažu u istraživanja, jedno od mogućih rješenja je promjena cilja. Ako pretpostavimo da će se istraživanja pronalaska novih antibiotika kao djelatnih tvari usporiti u budućnosti, koja nam to znanstvena promišljanja imaju za cilj promjenu pogleda na problem?

Takav stav ili težnja za fokusiranjem na druga ili alternativna rješenja je poznat u znanstvenoj literaturi već dvadesetak godina. Naime, Arturo Casadevall [10] dovodi u diskurs "zaboravljenog" nositelja, koji je u drugoj i do sada najdužoj eri antimikrobne terapije bio samo "nositelj" patogena, a ti patogeni su bili ciljna mjesta djelovanja antimikrobnih lijekova. Dakle, Casadevall [10] propituje možemo li iskoristiti iskustva prvog doba antimikrobne terapije putem mikrobn-specifične terapije pasivnom imunizacijom protutijelima možemo li modulirajući imunološki odgovor nositelja pridonijeti eradikaciji. Upravo u tom smislu čini se opravdanim primjena protutijela, dakle specifična terapija ili primjena nespecifičnih modaliteta imunomodulacije putem primjene citokina ili transfuzije granulocita. S time u vezi, toksičnost heterolognim protutijela bi se izbjegla [10], a iskustva pokazuju da administracija ljudskih monoklonalnih protutijela ima učinke, posebice u slučaju infekcije s Ebola virusom [35]. Primjena monoklonalnih specifičnih protutijela uvelike se izučava i u podmaklim su fazama kliničkih pokusa sa ciljem inaktivacije patogena, njihovih virulentnih čimbenika ili toksina. Neki od primjera razvoja protutijela su:

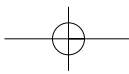
- a) **ShigamAbs** sa caStx1 i caStx2 kimerna monoklonalna protutijela protiv intoksikacija uzrokovanih tvorbom toksina *in situ* shiga-sličnim toksinom patovara STEC ili hemoragične *E. coli*,
- b) **Urtloxazumab** – humanizirana monoklonalna protutijela na Stx2 toksina STEC ili hemoragične *E. coli*,
- c) **Bezlotoumab, aktoksumab** – ljudska monoklonalna protutijela protiv TcdA i TcdB toksina *Clostridium difficile*,
- d) **MEDI4893** – ljudska monoklonalna protutijela na alfa-toksin bakterijske vrste *Staphylococcus aureus*,
- e) **MEDI3902** – anti-Psl i anti-PcrV monoklonalna protutijela (inhibirajuća na T3SS proteinske sekretorne sisteme) bakterijske vrste *Pseudomonas aeruginosa*,
- f) **KBPA101** – ljudska monoklonalna protutijela (IgM/ κ) protiv serotipa O11 vrste *Pseudomonas aeruginosa*,

g) **Raksibakumab** kao ljudska monoklonalna protutijela koja se vežu na IV demenu PA toksina vrste *Bacillus anthracis*, dok AVP-21D9 monoklonalno protutijelo sprečava stvaranje heptamere PA toksina te posljedično sprečavanju vezanje na receptor za toksin. Istražuju se i 14B7, MDX1302 te ETI-204 protutijela.

U istraživanju su i ljudska protutijela i stafilokoknog enterotoksina B-SEB (poliklonalna IgG specifična za SEB) [36,37].

Nadalje, utvrđeno je da primjena oligoklonalnih pripravaka uzrokuju bolji terapijski odziv uslijed smanjene potentnosti nekih monoklonalnih protutijela uzrokovanih promjena na mikrobnih epitopima. No, iako se u zadnjih 25 godina uvelike istraživao potencijal primjene monoklonalnih protutijela za liječenje novotvorina, autoimunih i alergijskih bolesti, od oko 30.-tak imunoglobulina i njihovo derivata, samo su dva registrirana za prevenciju ili liječenje zaraznih bolesti, a uključuju palivizumab (SynagisTM) za prevenciju respiratornog sincicijskog virusa u prerano rođenih novorođenčadi i imunokompromitiranih pacijenata te za terapiju bedrenice [38,39]. No, specifična terapija monoklonalnim protutijelima protiv nekih virusa kao što su Hendra i Nipah virusi su obećavajući, kao i prema nekim drugim hemoragijskim virusima te virusima koji bi se mogli koristiti u bioterorističke svrhe [40]. Obećavajuća su i istraživanja primjene monoklonalnih protutijela na najpotentniji mikrobn toksin – botulin-toksin (BoNT) čija srednja medijan letalna doza (HLC₅₀) za čovjeka iznosi 1 ng/kg težine. Dosadašnja terapija uključuje primjenu konjskih ili limitirajućih ljudskih poliklonalnih protutijela, uz simptomatsku terapiju [41] te je potreba za sigurno i učinkovito protu-BoNT monoklonalno protutijelo [38].

Povijesno relativno stara je i primjena litičkih bakteriofaga, bakterijskih virusa u liječenju bakterijskih infekcija najčešće kože. Kao tipična patogen-specifična terapija, začudno nije široko rasprostranjena iako ima pozitivne strane, posebice specifičnost prema patogenu, netoksičnost i relativno sporo razvijanje otpornosti tijekom konzekutivne terapije [42]. Smatra se da bakteriofagni biom u prirodi nadilazi broj bakterijskih vrsta te daje nadu u pronalazak i litičkih virusa prema najotpornijim bolničkim bakterijskim sojevima. No, u novije vrijeme se sve više znanstvene pažnje daje bakteriofagnim lizinima, endolizinima ili specifičnim peptidoglikanskim hidrolazama kao novom klasom enzibiotika. Veliki je broj izoliranih lizina koji djeluju i na gram-pozitivne uzročnike sa visokom otpornošću na antibiotike no manje je izraženo djelovanje na gram-negativne vrste. Osim što su široko rasprostranjeni u prirodi, sve više se kemijski moduliraju te su prisutni u obliku kimernih lizina (kimeolizini) i sintetskih lizina nazvanih artilizini. Dok većina lizina izoliranih iz prirode djeluje mikrobicidno egzogenim putem na gram-pozitivne uzročnike (enterokoki, stafilokoki, *Streptococcus pyogenes* i dr.), artilizini mogu djelovati baktericidno unutar



stanice, ali i na gram-negativne bakterijske vrste (npr. na *Pseudomonas aeruginosa*, *P. syringae*, *P. putida*, *Yersinia* spp., *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium) [43].

No, izuzev iskustva u patogen-specifičnoj terapiji putem monoklonalnih protutijela ili prevenciji putem aktivne imunizacije ili primjene bakteriofaga ili bakteriofagnih lizina, kimeolizina i artilizina, postavlja se pitanje koja su to tzv. alternativna rješenja¹⁶ koja mogu pomoći globalnom pozivu za pronalaskom novih antibiotika? Jedno od rješenja je i promišljanje da nam antibiotici kao molekule koji djeluju direktno na mikrobe, uplićući se u njihov metabolizam, kao takvi ne trebaju. No, kako osmisлити rješenja u najgorem scenariju? Kako reagirati ako na vidiku nema novih antibiotika? Jedno od znanstvenih pristupa koji se uvelike proučavaju jest primjena biološki aktivnih molekula koje smanjuju virulenciju etiološkog uzročnika ili djeluje alternativno u odnosu na dobro poznate antibiotike. Dakle, dosadašnji tradicionalni probir molekula koji je imao za cilj od živog mikroba učiniti uginuli mikrob [44] je usmjeren u novi pristup. Iako smo svjedoci registracije novih djelatnih tvar unutar poznatih supina antibiotika, npr. tige ciklina kao glicilciklinske klase, telitromicina unutar ketolidne skupine, daptomicina unutar lipopetida, moksifloksacina i gatifloksacina kao kinolona te linezolidna kao oksazolidinona i kvinupristina/dalfopristin kombinacije streptograminske skupine antibiotika, puno je veća skupina biološki aktivnih molekula koje se istražuju kao potencijalni inhibitori mikrobne virulencije ili im je mehanizam baktericidnog učinka posvema drugačiji od do sada poznatih.

Tako da je učinak inhibitora mikrobne virulencije primijećen i *in vivo*, kao što je to bio slučaj sa inhibitorima aspartil-proteaza (Sap) tijekom HAART terapije infekcije HIV-om. Naime, ovi Sap-pretaza inhibitori ujedno su inhibirali i hidrolitičke enzime i kandida, smanjujući time pobol od oportunističkih infekcija uzrokovanih vrstama roda *Candida*. Stoga je pronalazak novih Sap-inhibitora izuzetno važno ne samo kao alternativna terapija kandidoza (i drugih mikroba kojim je ova klasa proteinaza virulentni čimbenik), već i pri liječenju HIV-a [45]. No, unutar ovih hidrolitičkih enzima, izgled da postoji velike razlike u ulozi tijekom mikrobne patogenezе, pa tako Sap1, Sap2 i Sap3 imaju značajniju ulogu u mikoza epitelu i kože, dok su Sap4, Sap5, Sap6 značajniji kod sistemskih mikoza što ukazuje na mogućnost pronalaska inhibitora koji će ciljano sprječavati razvoj mikoza. Osim toga inhibitori drugih klasa enzima, npr. fosfolipaza također pokazuju

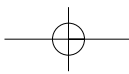
učinke *in vitro* i *in vivo* kao što je to aleksidin dihidroklorid. Modulatori lipidnih signalnih molekula, inozitol-fosforil-ceramid sintaze (IPC1) su također značajne molekule (kao npr. aurebazidin A i khafrefungin) u alternativnom pristupu antimikotika. Nadalje, veliki broj niskomolekularnih tvari pokazuje i inhibiciju polimorfizma, značajnog virulentnog čimbenika u vrste *Candida albicans* i *C. dubliniensis* [46]. Nadalje, inhibicija tvorbe bioflma je značajna zbog infekcija abiotičkih katetera i usadaka te su istraživanja usmjerena u molekule koje nisu antibiotici, a i koje se mogu ugraditi u same katetere s ciljem inhibicije adherencije mikroba. Jedan od primjera je i istraživanje Silesa i sur. [47] na bazi od 1200 spojeva koje su djelatne tvari registrirane ispred američkog FDA, a koje nisu indicirani za gljivične infekcije.

No, problem postaje sve veći, što je jasno i putem sredstva javnog priopćavanja (televizija, novine, web, e-mediji) te posljedično tomu usmjerava pitanja koja su etičke naravi sa moralnim odlukama.

Etička pitanja i moralne dvojbe

Lundborh i Tamhankar [48] smatraju da postavljajući pitanja možemo promijeniti ponašanje koje će dovesti do npr. smanjenja potrošnje antibiotika ili racionalizacije propisivanja te promjene u stavovima zdravstvenih djelatnika (onih koji propisuju) i korisnika (pacijenata). Takvo propitivanje, ali unutar svih dionika koji sudjeluju u rješavanju problema otpornosti mikroba na antibiotike je nužno dovesti i u javnu domenu. Problem otpornosti mikroba na antibiotike se može postaviti i u kulturološki kontekst kojeg označavaju brojni i katkad kaotični čimbenici koji utječu na odluku o primjeni ili ne-primjeni antibiotika, a mogu se definirati na makro i mikro nivou ili razini [48]. Neki od makro razine su preporuke za kliničare, utjecaj farmaceutskih tvrtki, stupanj edukacije, izvori informacija o antibioticima, legislativa i pravila propisivanja lijekova i drugi. Čimbenici na mikro razini uključuju sve one koje ima zdravstveno osoblje na profesionalnom nivou, od znanja, vještina i samo-percepcije, stupnja cjeloživotnog učenja do doživljaja pacijenata. Osim već spomenutog globalnog značaja otpornosti mikroba sa kojim smo svi suočeni, razna politička i filozofska pitanja proizlaze iz problema. No, problem otpornosti mikroba na antibiotike rađa sve više etičkih pitanja i moralnih dvojbi. Littmann i sur. [49] propituju te etičke odluke koje moramo donijeti u svezi globalnog problema otpornosti mikroba na antibiotike. Moralna je obaveza sačuvati učinkovitost antibioti-

¹⁶ pod alternativnim rješenjima unutar diskursa pristupa antimikrobnog liječenja podrazumijevaju se one biološki aktivne tvari koje ne ispoljavaju direktan antimikrobni učinak ili im je učinak potencirajući na već postojeće antimikrobne lijekove. Dakle, mehanizam antimikrobnog učinka nije direktno povezan sa već poznatim mehanizmima mikrobicidnog djelovanja, a uključuju vrlo široku paletu tvari, heterogenog kemijskog sastava, ali i mikrobiote i zajednice mikrobiota ili njihove produkte. Neke od njih inhibiraju virulentne čimbenike ili moduliraju imunološki odgovor nositelja nazivajući se lomiteljima otpornosti mikroba (Brown D, *Antibiotic resistance breakers: can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void?*, Nat Rev Drug Discov 2015; 14: 821–32.)



ka za nadolazeće generacije, no postavlja se pitanje kako, s kojim rizicima (i tko će ih preuzeti), kako i koga kazniti s ciljem čuvanja učinkovitosti antibiotika, tko će i kako prihvatiti rizike otpornosti i kako ćemo uspostaviti konsenzus oko prioriteta i nadolazećih akcija. Dakle, koje su to vrijednosti najvažnije (prioritetne) unutar savladavanje problema otpornosti mikroba te da li smo solidarni sa načinom provođenja mjera. Ako je problem otpornosti mikroba na antibiotike globalan, postavljaju se i etička pitanja kolektivnog odlučivanja i prihvaćanja legalnih učinaka takvih odluka. Littmann i sur. [49] naglašavaju da osvještavanje rizika otpornosti na antibiotike su važni radi utvrđivanja prioriteta odluka koja moraju biti solidarna i u koju moraju biti uključeni svi dionici, dakle od zdravstvenih djelatnika, pacijenata, institucija, farmaceutskih i *biotech* tvrtki te javnih i privatnih fondova, novinstva i dr.

Međutim, često se zanemaruju etička pitanja unutar problema mikrobne otpornosti, a veća pozornost se daje tehničkim pitanjima, gdje odgovori stižu u vidu vođenja statistike otpornosti mikroba na pojedinim kemoterapeutima, poboljšavaju se dijagnostičke mjere s ciljem brže i ciljne terapije, objavljuju se algoritmi i smjernice na liječenju pojedinih organskih sustava ili s obzirom na osjetljivost mikrobnih izolata te se optimizira propisivanje putem načina registracije antimikrobnih lijekova (npr. generički lijekovi sa nižom cijenom). Nepostavljanje etičkih pitanja i donošenja odluka ima za posljedicu na individualnom i širem društvenom nivou. Naime, nedostatan je odgovorno i restriktivno propisivanje antibiotika, već je problem puno širi te se i kao takav mora sagledati i u širem kontekstu, sistemski [50].

Ako smatramo da je otpornost mikroba na antibiotike jedna od najvećih prijetnji na ljudsko zdravlje u XXI. stoljeću, a uvidjevši da je nadolazeća budućnost neizvjesna (nema novih antibiotika, raste otpornost mikroba) na koji način djelovati na taj izazov? Koji su prioriteti?

Primjer suočavanja sa prioritetima opisuju Llor i Bjerrum [51] na primjeru prekomjerne i neracionalne upotrebe antibiotika kod respiratornih infekcija te postavljaju pitanja o mehanizmima upravljanja problemom, ulogama smjernica liječenja, ulozi okoline i odnosa liječnik-pacijent te socijalno-kulturološke aspekte koji utječu na nepotrebno i neracionalno propisivanje antibiotika kada to nije indicirano, recimo spomenute respiratorne infekcije koje su u većini slučajeva virusne etiologije. Autori također stavljaju u kontekst ekonomsku razvijenost pojedine države koja se ogleda i u brzim dijagnostičkim mjerama koja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti mogu utjecati na racionalno propisivanje antibiotika. Naime, infekcije urinarnog sustava, pogotovo u žena su učestale te sa ciljem smanjenja empirijskog pristupa i brže i ciljne kauzalne terapije u ordi-

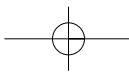
nacijama obiteljskih liječnika, u neki zemljama su brze metode *point-of-care* testova za postavljanje dijagnoze cistitisa uz antibiogram (kao što je to npr. Flexicult™)¹⁷, ili primjena brzih testova za dokaz antigena BHSA u obrisku tonzila, koji će uz CRP površinske krvi dati smjernice za kauzalnu terapiju tonzilofaringitisa, poglavito u pedijatriji.

Kulturološke razlike u percepciji korištenja antibiotika unutar Europe su velike. Primjer za to je odgađanje primjene propisanog antibiotika u pacijenata u Velikoj Britaniji i Norveškoj. Pacijenti sami, na osnovu praćenja razvijanja simptoma odlučuju da li će koristiti antibiotike ili ne, koji je već propisan. Time je pacijent ujedno i aktivni sudionik unutar terapijskog procesa. S druge strane, ne-primjena antibiotika smanjuje i nus-pojave vezane za terapiju, a studije govore da je ovakav oblik suradljivosti pacijenta uspješan kod sinusitisa i upale srednjeg uha u Norveškoj [52].

Etička pitanja uključuju i javnozdravstvene posljedice svjesne ignorancije kemijske kontaminacije okoliša sa antibioticima i njihovim metabolitima koji dolaze u okoliš biotransformirani i izlučeni pogotovo u slivnim vodama, kanalizaciji, rijekama, gnoju i oko tvornica za proizvodnju antibiotika i bolnica [54–56]. Naime, poznato je da antibiotici i u sub-MIK koncentracijama ispoljavaju određene biološke učinke na mikrobiote kao i njihovi metaboliti [57], no mi do sada ne poznajemo učinke na ekološki sustav i širi sistemski učinak tog fenomena. Dakle, iako ne poznajemo učinke rezidua, to nije zanemariva činjenica već traži znanstvenu pažnju posebice što je utvrđena povezanost između rezidua antibiotika u okolišu, otpornih klonova mikroba te prijenosa infekcija na čovjeka [58].

Također valja naglasiti i nedovoljno sankcioniranje crnog tržišta antibioticima kao i upitnu ulogu Interneta. Uz to, problem je i etička strana banaliziranja problema kojeg ne doživljavamo trenutačno ozbiljnim, kao na primjer neracionalna upotreba biocida i prisutnost biocida u velikom broju proizvoda koje svakodnevno koristimo (npr. kozmetičkim i za osobni njegu). Postavljanje etičkih pitanja rađa i težnju za postavljanjem prioriteta odluka imajući u vidu da svaka intervencija ima drugačiju ciljnu skupinu. Tako na primjer i znanstvena zajednica daje odgovore na ova pitanja, aktivno sudjelujući u rješenjima sveprisutne otpornosti mikroba na antibiotike. Promjena paradigme u znanstvenim istraživanjima je odgovor i na krizu ulaganja u istraživanja te je ujedno i etičko pitanje za sve nas da li možemo podijeliti rizik javnog ulaganja u ta istraživanja a ne da optužujemo farmaceutsku industriju i *biotech* tvrtke kako ne istražuju dovoljno? Ako znamo da postoji ko-

¹⁷ Flexicult™ uključuje *in vitro* test za brzo određivanje broja mikroba u jedinici volumena urina nakon preljevanja urina, ali i osjetljivost izolata na trimetoprim, nitrofurantoin amoksilav/klavulanska kis., ciprofloksacin te cefalotin.



relacija između potrošnje antibiotika i otpornosti na te antibiotike, etičko je pitanje koje ćemo antibiotike ukloniti iz šire upotrebe, koje mjere kazne ćemo provoditi i tko će se nositi sa mogućim rizicima takvih odluka? Naime, samo

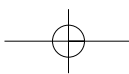
neka od ovih pitanja govore da trebamo imati i osjećaj za socijalni, politički i ekonomski kontekst u kojemu je otpornost mikroba na antibiotike globalni problem i s kojim smo svi suočeni [49].

Tablica 1. Prikaz nekih od alternativnih pristupa antimikrobne terapije s dokazanim učincima *in vitro/in vivo* (preuzeto i prilagođeno iz 37, 64–66)

Table 1. Some alternative approaches to antimicrobial therapy with detected *in vitro/in vivo* pathogens (adapted from ref. 37, 64-66)

Pristup	Primjeri	Djelatne tvari
kolonizacija s intencijom	transplantacija mikrobioma uslijed PMK*	mikrobiom osobe u eubiozi
	asimptomatska infekcija nosnog vestibuluma (kolonizacija s MRSA)	kolonizacija sa <i>S. epidermidis</i> Esp+ (serin-proteinaza pozitivan)
	infekcija s BHSA** tonzila	kolonizacija s <i>Streptococcus salivarius</i> K12 (bakteriocin)
	primjena živih probiotičkih sojeva uslijed PMK	kolonizacija s <i>Lactobacillus</i> spp. (genetski i fenotipski definiranih)
	disbioza mikrobioma GIS uslijed infekcije s nekim enterovirusima	kolonizacija s <i>Lactobacillus</i> spp. (genetski i fenotipski definiranih)
inhibicija mikrobne virulencije	inhibitori QS-molekula: LuxR homologe vrste <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	strukturni analozi AHL-a-npr. halogenirani furanoni
	inhibitori QS molekula: vrsta <i>Staphylococcus aureus</i> AgrC	inhibitroni autoinducirajući peptidi (AIP)
	inhibitori adhezije/blokatori receptora	pilicidi, kurlicidi
	inhibitori tvorbe biofilma putem modulacije N-acil homosetin laktona (AHL) u gram-neaktivnih bakterija ili autoinducirajućih peptida, autoinduktora-2, c-di-GMP, indol-signalni putevi i dr.	razne niskomolekularne tvari, prirodne i sintetske
	inhibitori tvorbe biofilma vrsta roda <i>Candida</i>	veliki broj prirodnih molekula; ciklosporin, geldanamacin
	inhibitori sekrecijskog sustava tipa 3. (T3SS)	acilirani hidrazoni, aurodozok, minozid, gvadinomini
	inhibitori efluks-pumpi	npr. ABEP11 i ABEP12 minociklinske pumpe u vrste <i>Acinetobacter baumannii</i>
	inhibitori Sap-proteinaza	pepstatin A, sakvinavir, indinavir, protutijela i dr.
inhibitori polimorfizma vrsta roda <i>Candida</i>	brojne molekule (polifenoli) kao i antimikotici u sub-MIK koncentracijama	
antimikrobni peptidi	endogeni ili sintetski peptidi s dokaznim antimikrobnim učinkom	omiganan, peksiganan, talaktoferin, lantibiotici, plektasin
bakteriofagi	litički živi fagi	brojni
bakteriofagni lizini	kimeolizini	ClyS, Lys 168-87, ClyH, PRF-119 i dr.
	artilizini	P128, P16-17, CLL, Cla, pesticinu-slični, LoGT serija i dr.
modifikacija funkcije toksina	inhibicija letalnog čimbenika (PA) vrste <i>Bacillus anthracis</i>	cisplatin, heksa-D-arginin
modulacija ekspresije virulencije	modulacija <i>Vibrio cholerae</i> ToxT	virstatin
modulacija adhezije	pilin kaperon (npr. PapD kod uropatogenih patovar <i>E. coli</i>)	pilicidi: biciklički 2-piridoni i N-supstituirajući derivati amino-kiselina
modulacija autofagije	induktori autofagije	rapamicin, metformin, izonijazid, verapamil, statini, litij, vitamini D3, C i E i dr.

Legenda: PMK = pseudo-membranozni kolitis uzrokovan *Clostridium difficile*



Umjesto zaključka

Nadovezujući se na stavove Viensa [59] da je otpornost mikroba na antibiotike sporo razvijajuća i progresivna nepogoda koja je javnozdravstveni problem, rješenjima te krize bi trebalo pristupiti sistemski, uključiti sve dionike koji imaju posredan i neposredan utjecaj na antibiotike. Naime, ako priznamo da se problem otpornosti mikroba na antibiotike pogoršava, koji su to koraci, etička pitanja i moralne dvojbe kojima strateški možemo solidarno pristupiti ovom problemu? Koji su to koraci koje ćemo na tom putu učiniti? Dosadašnja saznanja govore da je problem otpornosti mikroba puno širi nego što smo do sada mislim te uključuje promjene ponašanja ne samo na individualnom nivou već i socijalnom, kulturološkom i političkom. Znanstvena zajednica je od samog osvita široke kliničke primjene antibiotika bila upoznata sa otpornošću mikroba već 40.-tih godina prošlog stoljeća [60]. Iako suočena s tom činjenicom, zlatno doba antimikrobne terapije je započelo sa otkrićima prirodnih antibiotika te biosintetskih i sintetskih antimikrobnih lijekova u 50.-tim i 60.-tim godinama prošlog stoljeća [61]. Napuštanjem prvotnog doba antimikrobne terapije, ujedno i mikrobnospecifične sa heterolognim protutijelima iz seruma konja, ulazimo u drugo i najduže doba antimikrobne terapije bilo je usmjereno ka razvoju antimikrobnih tvari, kemijski definiranih sa potvrdnom ocjenom kakvoće (učinkovitosti i sigurnosti primjene). No, tijekom drugog doba antimikrobne terapije, uslijed velikog broja čimbenika dolazi do pojave kolateralnih žrtava takvog pristupa, do pojave mikroba otpornih na postojeću terapiju. Stoga težnja znanstvene zajednice vođena i javnim pritiskom na tu krizu jest pronaći modalitete rješenja. Jedno od rješenja je primjena paradigme [62] u smislu mikrobnospecifične terapije putem monoklonalnih protutijela, dok je druga struja istraživanja usmjerena na alternativne pristupe u terapiji primjenom inhibitora mikrobne virulencije kemijski definiranih tvari kao što su antimikrobni peptidi, bakteriofagi ili lizini te primjena drugih mikrobiota ili cijelog mikrobioma [63]. Iako se kriza otpornosti mikroba na antibiotike definira kao spororastuća, ali progresivna javnozdravstvena nepogoda, znanstvena zajednica kao jedan od dionika težnje za smanjenjem problema i posljedica čini da Pandorina kutija nikada nije zatvorena.

(Neki od alternativnih pristupa navedenih u tekstu prikazani su u Tablici 1.)

Literatura

- [1] Kuhn T.S., The Structure of Scientific Revolutions, International Encyclopedia of Unified Science 2nd Ed, 1970, Chicago, str. 77.
- [2] WHO, <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
- [3] WHO, EUR/RC61/14 European strategic action plan on antibiotic resistance, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/147734/wd14E_AntibioticResistance_111380.pdf?ua=1
- [4] Anonimno, <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
- [5] European Parliament and of the Council, Decision no 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council of 24 september 1998 setting up a network for the epidemiological surveillance and control of communicable diseases in the community, Official Journal L 268, 03.10.1998, str 1–7.
- [6] European Parliament and of the Council, Regulation (EC) no 851/2004 of the European Parliament and of the Council of 21 April 2004 establishing a European centre for disease prevention and control, Official Journal L142/1, 30.4.2004., str 1–11.
- [7] Parra M, Liu X, Derrick SC, et al. Co-expression of Interleukin-15 Enhances the Protective Immune Responses Induced by Immunization with a Murine Malaria MVA-Based Vaccine Encoding the Circumsporozoite Protein. *Rénia L, ed. PLoS ONE*. 2015; 10: e014114.
- [8] Wells TNC, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Malaria medicines: a glass half full?, *Nature Rev -Drug Discov* 2015; 14: 424–442
- [9] European Medicines Agency, www.ema.europa.eu
- [10] Casadevall A. Crisis in infectious diseases: time for a new paradigm? *Clin Infect Dis* 1996; 23: 790–4.
- [11] Lachmann P, Anti-infective antibodies-reviving and old paradigm. *Vaccine* 2009; 27: 33–37.
- [12] Nett M, Ikeda H, Moore BS. Genomic basis for natural product biosynthetic diversity in the actinomycetes. *Nat Prod Reports* 2009; 26: 1362–1384.
- [13] Procópio RE, Silva IR, Kassawara Martins M, de Azevedo JL, de Araújo JM, Antibiotics produced by *Streptomyces*. *Braz J Infect Dis* 2012; 16: 466–471
- [14] Högberg LD, Heddini A, Cars O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends Pharmacol Sci*. 2010; 31: 509–15.
- [15] Lee C-R, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 4274–4305.
- [16] Marra A, Antibacterial resistance: is there a way out of the woods? *Future Microbiol* 2011; 6: 707–9
- [17] Vasoo S, Cunningham SA, Cole NC, Kohner PC, Menon SR, Krause KM, Harris KA, De PP, Koh TH, Patel R, In Vitro Activities of Ceftazidime-Avibactam, Aztreonam-Avibactam, and a Panel of Older and Contemporary Antimicrobial Agents against Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 7842–6.
- [18] Brown D, Antibiotic resistance breakers – can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void? *Nature Rev-Drug Discovery* 2015; 14: 821–832.
- [19] Jain R., Chen D., White R. J., Patel D. V., Yuan Z, Bacterial peptide deformylase inhibitors: A new class of antibacterial agents. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1607 – 1621
- [20] Peyrusson F, Butler D, Tulkens PM, Van Bambeke F. Cellular Pharmacokinetics and Intracellular Activity of the Novel Peptide Deformylase Inhibitor GSK1322322 against *Staphylococcus aureus* Laboratory and Clinical Strains with Various Resistance

- Phenotypes: Studies with Human THP-1 Monocytes and J774 Murine Macrophages. *Antimicrob Agents Chemoth* 2015; 59: 5747–5760.
- [21] Fu H, Karlsson J, Bylund J, Movitz C, Karlsson A, Dahlgren C. Ligand recognition and activation of formyl peptide receptors in neutrophils. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 247–56.
- [22] Ejim L, Farha MA, Falconer SB, Wildenhain J, Coombes BK, Tyers M, Brown ED, Wright GD. Combinations of antibiotics and nonantibiotic drugs enhance antimicrobial efficacy. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 348–50.
- [23] Ekins S, Mestres J, Testa B. *In silico* pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. *British J Pharmacol* 2007; 152: 21–37.
- [24] Shanmugham B, Pan A. Identification and Characterization of Potential Therapeutic Candidates in Emerging Human Pathogen *Mycobacterium abscessus*: A Novel Hierarchical *In Silico* Approach. Herrmann JL, ed. *PLoS ONE*. 2013; 8: e59126..
- [25] Hu Y, Shamaei-Tousi A, Liu Y, Coates A. A new approach for the discovery of antibiotics by targeting non-multiplying bacteria: a novel topical antibiotic for staphylococcal infections, *PLoS One*. 2010; 27: e11818
- [26] Coates ARM, Hu Y. Novel approaches to developing new antibiotics for bacterial infections. *Brit J Pharmacol* 2007; 152: 1147–1154.
- [27] European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium, EMA/HMPC/573462/2009 Rev.1, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/07/WC500108750.pdf
- [28] Chu M, Ding R, Chu Z, et al. Role of berberine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor. *BMC Complement Alter Medicine*. 2014; 14: 89.
- [29] Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 564–582.
- [30] Winzeler EA, Manary MJ. Drug resistance genomics of the anti-malarial drug artemisinin. *Genome Biology*. 2014; 15: 544.
- [31] Smith AW, Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv Drug Deliv Rev*. 2005; 57: 1539–50.
- [32] Skabytska Y, Biedermann T, *Staphylococcus epidermidis* sets things right again, *J Invest Dermatolog* 2016; 136: 559–560.
- [33] Spellberg B, Daum R. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus*. *Sem Immunopathol* 2012; 34: 335–348.
- [34] Middleton JR, *Staphylococcus aureus* antigens and challenges in vaccine development. *Edprt Rev Vaccines* 2008; 7: 805–815
- [35] Martínez MJ, Salim AM, Hurtado JC, Kilgore PE. Ebola Virus Infection: Overview and Update on Prevention and Treatment. *Infect Dis Therapy* 2015; 4: 365–390.
- [36] Chow S-K, Casadevall A. Monoclonal Antibodies and Toxins-A Perspective on Function and Isotype. *Toxins* 2012; 4: 430–454.
- [37] Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, Foster S, Gilmore BF, Hancock RE, Harper D, Henderson IR, Hilpert K, Jones BV, Kadioglu A, Knowles D, Ólafsdóttir S, Payne D, Projan S, Shaunak S, Silverman J, Thomas CM, Trust TJ, Warn P, Rex JH. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 239–51.
- [38] Diamant E, Torgeman A, Ozeri E, Zichel R. Monoclonal Antibody Combinations that Present Synergistic Neutralizing Activity: A Platform for Next-Generation Anti-Toxin Drugs. *Maghazachi AA, ed. Toxins*. 2015; 7: 1854–1881.
- [39] Fox J.L. Anthrax drug first antibacterial mAb to win approval. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 8.
- [40] Zhu Z, Dimitrov AS, Chakraborti S, Dimitrova D, Xiao X, Broder CC, Dimitrov DS., Development of human monoclonal antibodies against diseases caused by emerging and biodefense-related viruses. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4: 57–66
- [41] Dembek Z.F., Smith L.A., Rusnak J.M. Botulism: Cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. *Disaster Med. Public Health Prep*. 2007; 1: 122–134
- [42] De Paepe M, Leclerc M, Tinsley CR, Petit M-A. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 4: 39.
- [43] Yang H, Yu J, Wei H. Engineered bacteriophage lysins as novel anti-infectives. *Front Microbiol* 2014; 5: 542.
- [44] Monaghan RL, Barrett JF. Antibacterial drug discovery—then, now and the genomics future. *Biochem Pharmacol*. 2006; 71: 901–9.
- [45] Dos Santos ALS. HIV aspartyl protease inhibitors as promising compounds against *Candida albicans* André Luis Souza dos Santos. *World J Biological Chem*. 2010; 1: 21–30.
- [46] Gauwerky K, Borelli C, Korting HC., Targeting virulence: a new paradigm for antifungals. *Drug Discov Today*. 2009; 14: 214–22.
- [47] Siles SA, Srinivasan A, Pierce CG, Lopez-Ribot JL, Ramasubramanian AK. High-Throughput Screening of a Collection of Known Pharmacologically Active Small Compounds for Identification of *Candida albicans* Biofilm Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3681–3687.
- [48] Lundborg SC, Tamhankar AJ. Understanding and changing human behaviour – antibiotic mainstreaming as an approach to facilitate modification of provider and consumer behaviour. *Upsala J Med Sci*. 2014; 119: 125–133.
- [49] Littmann J, The ethical significance of antimicrobial resistance, *Pub Health Ethics* 8; 2015: 209–224.
- [50] Leibovici L, Paul M, Ezra O, Ethical dilemmas in antibiotic treatment. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 12–16.
- [51] Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 229–41.
- [52] Høye S, Gjelstad S, Lindbék M, Effects on antibiotic dispensing rates of interventions to promote delayed prescribing for respiratory tract infections in primary care, *Br J Gen Pract*. 2013; 63: e777–e786.
- [53] Groot MJ, van't Hooft KE. The Hidden Effects of Dairy Farming on Public and Environmental Health in the Netherlands, India, Ethiopia, and Uganda, Considering the Use of Antibiotics and Other Agro-chemicals. *Front Public Health*. 2016; 12: 1–9
- [54] Verwer C, Smolders G, van de Vijver L, van Eekeren N, Hospers M, van der Marel A. Antibiotica in grond en water. *Veefocus* 2013; 27: 34–5.
- [55] O'Neill J. Antimicrobials in Agriculture and the Environment: Reducing Unnecessary Use and Waste; the Review on Antimicrobial Resistance (2015). Available from: <http://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>

- [56] Wright GD, Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic. *Curr Opin Microbiol* 2010; 13: 589–594
- [57] Sandegren L. Selection of antibiotic resistance at very low antibiotic concentrations. *Upsala J Med Sci*. 2014;119:103–107.
- [58] Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL, A review of antibiotic use in food animals; perspective, policy, and potential, *Publ Health Rep* 2012; 127: 4–22.
- [59] Viens AM, Littmann J, Is Antimicrobial Resistance a Slowly Emerging Disaster? *Public Health Ethics*. 2015; 8: 255–265.
- [60] Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc Royal Soc Exper Biol Med* 1942; 51: 386–389
- [61] Walsh C, Where will new antibiotics come from? *Natur Rev-Microbiol* 2003; 1: 65–70
- [62] Rolain JM, Canton R, Cornaglia G. Emergence of antibiotic resistance: need for a new paradigm. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 615–6.
- [63] Allen RC, Popat R, Diggle SP, Brown SP. Targeting virulence: can we make evolution-proof drugs? *Nat Rev Microbiol*. 2014; 12: 300–8.
- [64] Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007; 3: 541–8.
- [65] Beckham KS, Roe AJ. From screen to target: insights and approaches for the development of anti-virulence compounds. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 4: 139.
- [66] Kalia VC. Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnol Adv*. 2013; 31: 224–4

Kolistin: stari lijek za liječenje novih multiplorezistentnih bakterija

Blanša BILIĆ, ??, ??

Opća bolnica Šibensko-kninske županije

Ključne riječi

kolistin
multirezistentne Gram-negativne bakterije
Pseudomonas
Acinetobacter
kombinirana terapija
rezistencija.

Key words

kolistin
MDR Gram-negative bacteria
Pseudomonas
Acinetobacter
combined therapy
resistance

Primljeno: 2015-??-??

Received: 2015-??-??

Prihvaćeno: 2015-??-??

Accepted: 2015-??-??

Pregledni rad

Pojava novih multiplorezistentnih (MDR) bakterija utjecala je na povećani interes za starim antibiotikom kolistinom koji ima odličnu baktericidnu aktivnost na Gram-negativne bakterije. Lijek postiže primjerenu koncentraciju u jetri, bubrezima, srcu i mišićima, a loše se distribuira u kostima, likvoru, plućnom parenhimu i pleuralnoj šupljini. Novije studije o liječenju bolesnika s teškim infekcijama uzrokovanim *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* intravenskim kolistinom ukazuju na dobru učinkovitost i manju toksičnost kolistina negoli što se očekivalo prema rezultatima starijih studija. Kombinacija kolistina i karbapenema pokazuje sinergistički učinak. Obećavajući je i inhalirajući kolistin za liječenje MDR Gram-negativnih bakterija. U Jugoistočnoj Aziji, te zemljama Mediterana, rezistencija na kolistin je u porastu.

Colistin: an old antibiotic for the treatment of new multidrug-resistant bacteria

Review paper

The occurrence of new multidrug-resistant (MDR) bacteria has generated an increasing interest in the old antibiotic colistin who has excellent bactericidal activity against most Gram-negative bacteria. It achieves adequate concentrations in the liver, kidneys, heart, and muscle; while it is poorly distributed to the bones, cerebrospinal fluid, lung parenchyma, and pleural cavity. Recent studies of patients who received intravenous polymyxins for the treatment of serious *P. aeruginosa* and *A. baumannii* infections, have led to the conclusion that these antibiotics have acceptable effectiveness and less toxicity than was reported in old studies. Combination therapy mainly with carbapenems shows synergistic effect. Inhaled colistin has been found promising in the treatment of lung infection due to MDR Gram-negative bacteria. However, resistance to colistin has been increasingly reported worldwide, especially in the Mediterranean countries and South-East Asia.

Uvod

Sve veći problem diljem svijeta predstavljaju infekcije uzrokovane multirezistentnim (MDR) Gram-negativnim bakterijama. Zbog ograničenih terapijskih opcija liječenja javila se potreba za kliničkom primjenom kolistina. Kolistin je 50 godina star antibiotik iz skupine polimiksina. Zadržao je djelotvornost budući da mu je, zbog neurotoksičnih i nefrotoksičnih nuspojava, uporaba tijekom godina bila ograničena. Polimiksini su grupa antibiotika koju u prirodi proizvodi bakterija *Paenibacillus polymyxa*. Molekula kolistina je kationički polipeptidski prsten povezan s lancima lipofilnih masnih kiselina [1].

Spektar djelovanja

Kolistin se koristi za liječenje teških infekcija uzrokovanih multiplo rezistentnim Gram-negativnim bakterijama bez obzira na dob bolesnika. Antimikrobni spektar kolistina prikazan je u Tablici 1.

Mehanizam djelovanja

Polimiksini djeluju na aerobne Gram-negativne bakterije tako što kao kationski polipeptidi dolaze u interakciju s anionskim lipopolisaharidima vanjske membrane

Tablica 1. Spektar djelovanja kolistina [2]**Table 1.** Spectrum of colistin activity [2]

Gram negativne bakterije / Gram negative bacteria		
Osjetljive / Sensitive	Rezistentne / Resistant	Umjereno osjetljive / Intermediately sensitive
Gram negativni bacili: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella pneumophila</i>	Gram negativni bacili: <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Edwardsiella tarda</i> <i>Burkholderia</i> spp <i>Brucella</i> spp Gram negativni koki: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Gram negativni bacili: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Vibrio</i> spp.

bakterije i dovode do njenog razaranja. Postoje podaci i o alternativnom – intracelularnom djelovanju kolistina precipitacijom ribosoma te drugih intracelularnih komponenti [2]. Davis et al, 1971, Newton et al, 1956, i Schnidler et al, 1979.

Rezistentne bakterije karakterizira modifikacija fosfatnih skupina lipopolisaharida čije mjesto zauzimaju etanolamin ili aminoarabinoza. Kod prirodno rezistentnih Gram-negativnih bakterija kao što su *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia* dolazi do potpune zamjene lipidnih fosfata etanolaminom ili aminoarabinozom.

Testovi osjetljivosti i heterorezistencija

Testiranje osjetljivosti na kolistin radi se E testom ili mikrodilucijom u bujonu. Za izvođenje istih koristi se kolistin sulfat, umjesto kolistimetat natrija (KMN) jer je KMN inaktivni prolijek te kemijski nestabilan i podliježe prekoonočnoj hidrolizi. Kolistin ima veliku molekulu i ne-

ravnomjerno difundira u medij, što čini disk difuziju neadekvatnim testom za ispitivanje osjetljivosti. Zato su kao referentne metode za izvođenje testova osjetljivosti prihvaćene mikrodilucija u bujonu, te agar dilucija, iako je E test pouzdan i jednostavan za izvođenje [3].

Prijelomne točke interpretacije osjetljivosti bakterija na kolistin razlikuju se u različitim interpretacijskim standardima poput CLSI-a, BSAC-a i EUCAST-a. (Tablica 2)

U populaciji kolistin osjetljivih *A. baumannii* izolata postoji subpopulacija <0,1 % bakterija koja raste iako je koncentracija kolistina 3–10 µg/mL (MIK kolistina 0,25 g do 2 µg/mL). Ta subpopulacija bakterija predstavlja heterorezistenciju. Ona se javlja mnogo češće u MDR *A. baumannii*, a manje u MDR *P. aeruginosa*. Ovaj fenomen objašnjava znatan ponovni rast *A. baumannii* koji se događa u prvih 24 sata iako je koncentracija kolistina 64 puta veća od MIK-a. Neuspješno liječenje kolistinom kod infekcija uzrokovanih *A. baumannii* može biti posljedica heterorezistencije koja dolazi do izražaja tijekom monoterapije kolistinom ili produženog intervala među dozama [7].

Tablica 2. Granične vrijednosti (µg/mL) kolistina**Table 2.** Susceptibility breakpoints (µg/mL) of colistin

Standard (godina) / Standard (year)	Enterobacteriaceae			Pseudomonas aeruginosa			Acinetobacter baumannii		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
CLSI (2014)				≤ 2	4	≥ 8	≤ 2		≥ 4
EUCAST (2016)	≤ 2		> 2	≤ 4		> 4	≤ 2		> 2
BSAC (2013)	≤ 2		> 2	≤ 4		> 4	≤ 2		> 2

BSAC: British Society for Antimicrobial Chemotherapy; CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing;

I: intermedijarno; R: rezistentno; S: senzitivno / I: intermediately ; R: resistant; S: sensitive

Tablica preuzeta [4, 5, 6] / Table reproduced from [4, 5, 6]

Komercijalno dostupni oblici kolistina

Intravenski pripravak kolistina proizvodi se u formi kolistimetat natrij (KMN) koji se u organizmu hidrolizira u kolistin [8]. Za doziranje kolistina bitno je znati da 1 milijun međunarodnih jedinica (MIU) KMN odgovara 80 mg KMN-a odnosno 33,3 mg baze kolistina (KB) (Tablica 3) [2]. U Europi jačina proizvoda kolistina se izražava u MIU KMN, a u Americi u mg KB.

Ta su dva načina izražavanja doze kolistina u proteklih petnaestak godina prouzročila veliku zbunjenost među kliničarima i znanstvenicima, dovodeći bolesnike u opasnost zbog teških pogrešaka u doziranju. Bitno je naglasiti da je KMN neaktivna forma lijeka koja se u organizmu hidrolizira u kolistin koji ima antimikrobnu aktivnost [9]. Naime, 80 mg KMN-a nakon hidrolize *in vitro* postiže približno istu antimikrobnu aktivnost kao 33,3 mg kemijski čistog kolistina.

U Europskoj uniji se doza KMN mora propisivati i primjenjivati isključivo u međunarodnim jedinicama (IU). Na označavanju lijeka navodi se broj IU po bočici. Tablica za konverziju omogućuje preračunavanje europskog i američkog načina izražavanja jačine pripravka (Tablica 3) [2], no i tu može doći do različitih interpretacija. Pri konverziji MIU KMN u mg KB smatra se u Europi da 1 MIU (ili 80mg) KMN odgovara jačini od 33,3 mg KB, dok se u Americi često preračunava sa zaokruženom vrjednošću od 30 mg KB. Tako npr. pripravak deklariran da sadrži 150 mg KB se može preračunati da sadrži 4.5 MIU ili 5 MIU KMN, pa se ista dnevna doza u literaturi može naći opisana kao 9 MIU ili 10 MIU.

Tablica 3. Konverzija doze kolistimetat natrija (KMN-a)

Table 3. Conversion doses of colistin methanesulfonate (CMS)

Jačina / Strength		≈ masa KMN-a (mg)*
IU KMN	≈ mg KB	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

1 mg KMN ima nominalnu jačinu djelatne tvari = 12 500 IU

Tablica preuzeta [2]

Data reproduced from [2]

Farmakokinetika i farmakodinamika

S obzirom da se radi o starom antibiotiku, kolistin nije nikad prošao nužni razvojni proces lijeka te su informacije o farmakokinetici KMN i kolistina ograničene, a većina istraživanja datira tek od 2010. god.

Indeks AUC/MIC (odnos površine ispod koncentracijske krivulje i minimalne inhibicijske koncentracije) najbolje korelira s antimikrobnim učinkom. Kako bi se brzo postigla baktericidna koncentracija kolistina u krvi, potrebno je započeti liječenje dozom zasićenja [10].

Nakon infuzije kolistimetat natrija neaktivan predlijek pretvara se u aktivan kolistin. Pokazalo se da se vršne koncentracije kolistina u plazmi mogu dosegnuti i 7 sati nakon primjene kolistimetat natrija u kritičnih bolesnika. I KMN i kolistin pokazuju linearnu farmakokinetiku u klinički relevantnom rasponu doza.

Distribucija kolistina

Volumen distribucije kolistina u zdravih dobrovoljaca je nizak i približno odgovara izvanstaničnoj tekućini. Značajno je povećan u kritičnih bolesnih. Vezivanje za proteine je umjereno, a smanjuje se pri višim koncentracijama. Ako nema upale moždanih ovojnica, penetracija u cerebrospinalnu tekućinu je minimalna, ali u slučaju upale moždanih ovojnica, povećava se. Intravenski primijenjen KMN ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u klinički značajnoj mjeri. Intratekalna ili intraventrikularna primjena kolistimetat natrija u liječenju meningitisa nije sustavno istražena u kliničkim ispitivanjima te je podupiru samo prikazi slučajeva. Podatci koji podupiru doziranje vrlo su ograničeni.

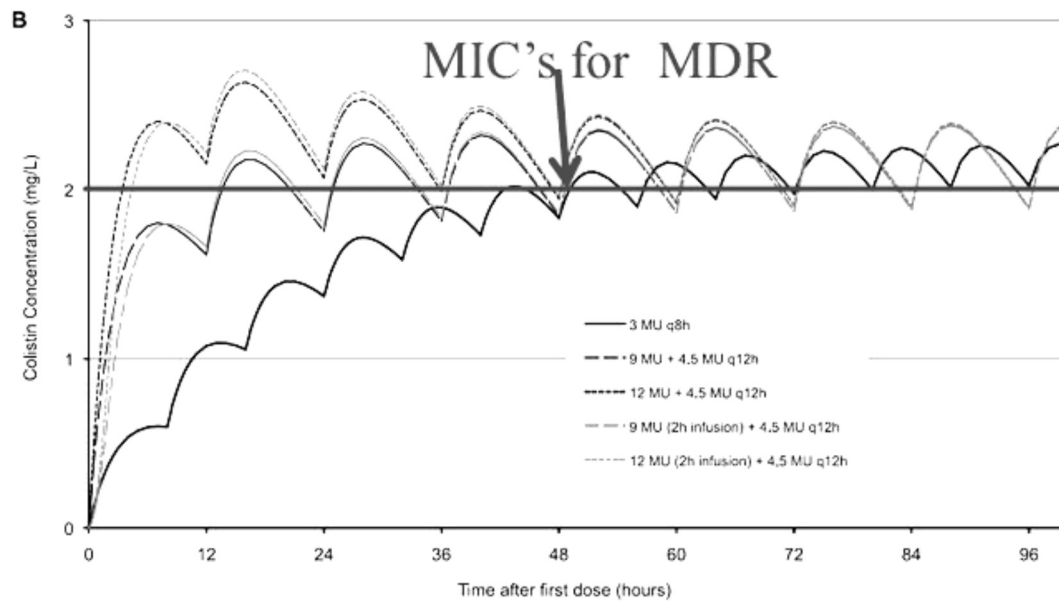
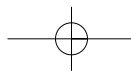
Eliminacija kolistina

Procjenjuje se da se u zdravih ispitanika približno 30 % KMN pretvara u kolistin; njegov klirens ovisi o klirensu kreatinina, a kako se bubrežna funkcija smanjuje, veći udio KMN-a pretvara se u kolistin. U bolesnika s vrlo slabom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 30 mL/min) opseg konverzije može dosegnuti čak 60 do 70 % KMN-a. Kolistin se pretežno eliminira glomerularnom filtracijom. U zdravih se ispitanika od 60 % do 70 % KMN-a izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku tijekom 24 sata.

Eliminacija aktivnoga kolistina nije u potpunosti utvrđena. Kolistin prolazi opsežnu reapsorpciju u bubrežnim tubulima te se može ukloniti nebubrežnim procesima ili bubrežnim metabolizmom, pri čemu je moguća akumulacija u bubrežima. Klirens kolistina smanjen je u slučaju oštećenja bubrežne funkcije, što može biti posljedica povećane konverzije KMN-a.

Poluvijek kolistina u zdravih ispitanika iznosi približno 3 h, a u bolesnika sa cističnom fibrozom približno 4 sata. U kritičnih bolesnika poluvijek se produljuje na približno 9–18 sati [11, 12].

Rezultati na animalnim modelima u radu Jian Li i suradnika [13] sugeriraju da se kolistin ne eliminira jetrom te da vezanje za proteine nije značajno. U hepatalnoj insu-



Slika preuzeta iz [15] / Reproduced from [15]

Slika 1. Doziranje kolistina na temelju podataka o farmakokinetici i farmakodinamici
Figure 1. Colistin dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic data

ficijenciji nema razlike u farmakokinetici kolistina i KMN-a. Novije studije trebale bi determinirati eliminacijski put i metabolizam kolistina. Koncentracije kolistina perzistiraju u jetri, bubrezima, srcu, mišićima, dok se lijek loše distribuira u kosti, likvoru, plućnom parenhimu i pleuralnoj tekućini [14].

Plachouras i suradnici [15] su na bazi dva modela s različitim režimom doziranja prikazali da se primjenom kolistina s dozom zasićenja od 9–12 milijuna IU u infuziji trajanja 15 min do 2 sata uz dozu održavanja 4,5 milijuna IU svakih 12 h koncentracija iznad MIK-a postiže brže (za manje od 12 sati) u usporedbi s davanjem 3 milijuna IU svakih 8h. Svi bolesnici koji su bili uključeni u studiju su ispunjavali kriterije sepse i septičkog šoka. Akutna ozljeda bubrega javila se u 17 % bolesnika i rezultiralakliničkim oporavkom deset dana nakon prekida terapije. Ova studija je pokazala potrebu za većim dozama kolistina u kritičnih bolesnika.

Novija studija PK/PD kolistina Karnika i suradnika, pri doziranju u kritičnih bolesnika 2 milijuna IU svakih osam sati, pokazala je da se optimalna vrijednost omjera $C_{max}/MIC > 8$ postiže kod infekcija uzrokovanim *A. baumannii*, a ne uzrokovanim *P. aeruginosa* [16].

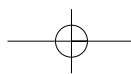
Bergen i suradnici [17] istraživali su PK/PD odnos kolistina u liječenju infekcija uzrokovanih sa *P. aeruginosa* te su ustanovili da je učinak kolistina na *P. aeruginosa* u boljoj korelaciji s AUC/MIC omjerom ukupnog i nevezanog kolistina, negoli omjer C_{max}/MIC .

Imberti i suradnici [18] su mišljenja da optimalnu anti-biotsku terapiju ne određujemo optimalna koncentracija lijeka u plazmi, već i mjesto infekcije. U populaciji kritičkih bolesnika pronašli su nedetektabilnu razinu kolistina u bronhoalveolarnom lavatu. Nakon intravenskog davanja kolistina u dozi 2 milijuna IU svakih 8h, vrijednost C_{max} kolistina bila je 2,21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ nakon 48 sati. [18].

Doziranje kolistina

Budući da se kolistin brzo eliminira putem bubrega, mladi i prethodno zdravi bolesnici koji imaju klirens kreatinina veći od 80 mL/min teže postižu stabilnu baktericidnu koncentraciju antibiotika u krvi. Bez primjene početne doze zasićenja, stabilne koncentracije kolistina u krvi se postižu tek za dva do tri dana. U kritično bolesnih pacijenata neophodno je, stoga, primijeniti početnu dozu zasićenja. Iako su recentne studije pokazale da je nefrotoksičnost kolistina puno rjeđa nego li se ranije mislilo, svejedno dozu treba prilagoditi bubrežnoj funkciji bolesnika i kontrolirati dodatne čimbenike rizika za razvoj bubrežnog oštećenja poput hipoalbuminemije, duljine antimikrobnog liječenja i istovremene uporabe drugih nefrotoksičnih lijekova.

Prema rezultatima druge studije Honore et al. [19] preporučuju da pacijenti, koji su na kontinuiranoj venovenskoj hemifiltraciji, moraju primiti veće doze kolistina, dozu zasićenja, te potom doze od 4,5 milijuna IU tri puta dnevno jer se lijek kontinuirano filtrira te značajno i apsorbira na dijaliznoj membrani.



Tablica 4. Preporučeno doziranje kolistimetat natrij (KMN)**Table 4.** Recommended dosage of colistin methanesulfonate (CMS)

Kategorija pacijenata Patient categories	Doziranje za postizanje koncentracije kolistina u serumu 2mg/L Dose to target average serum level 2 mg/L
Svi pacijenti All patients	Doza zasićenja: (preporuča se kod kritično bolesnih pacijenata) Loading dose: (recommended for critically ill patients) 9 MIU za pacijente > 60kg 9 MIU for patients > 60 kg 6 MIU za pacijente < 60kg 6 MIU for patients < 60 kg
	Doza održavanja:* Maintenance total daily dose:*
Pacijenti koji imaju klirens kreatinina ≥ 50 mL/min Patients with creatinine clearance ≥ 50 mL/min	za odrasle i djecu težu od 40kg: 9 MIU for adults and children above 40 kg: 9 MIU
Pacijenti koji imaju klirens kreatinina <50 mL/min Patients with creatinine clearance <50 mL/min	Klirens reatinina / dnevna doza/ Creatinine clearance /daily dose/ 30 – 40 mL/min / 6 MIU 20 mL/min / 5 MIU 10 mL/min / 4 MIU
Pacijenti na intermitentnoj hemodijalizi Patients on intermittenthemodialysis	2,25 MIU dnevno u dane bez dijalize 2.25 MIU on the day without hemodialysis 3 MIU dnevno na dan hemodijalize, prva doza nakon hemodijalize 3 MIU on the day of hemodialysis, first dose after hemodialysis
Pacijenti na hemodijafiltraciji Patients on continous renal replacment	9 MIU dnevno 9 MIU daily

* podijeljena u dvije doze, prva doza se daje 24h nakon doze zasićenja, iako neki autori preporučuju prvu dozu održavanja nakon 12 h (kod pacijenata sa kreatinin klirensom > 80 mL/min)

* administered in two divided doses, first maintenance dose 24 h after loading dose, some authors recommended first dose maintenance after 12 hours (patients with creatinine clearance > 80mL/min)

MIU: milijun internacionalnih jedinica

MIU: million international units

Podaci za tablicu uzeti su iz [2]. / Data reproduced from [2].

Kombinirano liječenje i sinergizam

Kolistin se često koristi u kombinaciji s drugim antibioticima iako ne postoje podatci da takvo liječenje ima više uspjeha u odnosu na monoterapiju.

Međutim, postantimikrobni efekt te fenomen heterorezistencije, pogotovo za *A. baumannii*, davanje kolistina u manjim intervalima, smanjuje mogućnost razvoja rezistencije na kolistin. Prema novijim studijama te meta-analizama zabrinjavajuća je, ne samo suboptimalna koncentracija lijeka u plazmi, već i mala koncentracija lijeka u tkivu pluća kod intravenskog davanja kolistina, dok se davanje inhalacijskog kolistina u liječenju MDR Gram-negativnih bakterija čini obećavajućim.

Od svih antibiotika koji su se koristili u ispitivanjima za kombinirano liječenje sa kolistinom, rimfapicin ima značajnu učinkovitost prema *in vitro* studijama liječenja MDR Gram-negativnih bakterijskih infekcija [20, 21, 22, 23, 24].

Pertrosillo i suradnici [25] uspoređivali su studije kolistina u monoterapiji, u odnosu na kombinirano liječe-

nje na animalnom modelu. Otkrili su sinergistički učinak u svih devet studija ispitivanja kolistina i rimfapicina, dok su u kombinaciji s karbapenemima prikazali sinergistički učinak u dvije od tri studije.

Kolistin kombiniran s tigeciklinom nije pokazao dobar sinergistički učinak [26] u studiji Petersena i suradnika objavljenoj 2006. god. U nešto novijoj studiji (2011.god.) Sheng i suradnici prikazali su dobru *in vitro* aktivnost kombinacija kolistina i tigeciklina za karbapenem-resistentni *A. baumannii* [27]. U novijim studijama (2014. god.) opisan je sinergizam levofloksacina i kolistina [28]. Pankuch i suradnici [29] proučavali su sinergistički učinak subinhibitornih koncentracija meropenema i kolistina i otkrili su značajnu sinergizam kod *A. baumannii* infekcija u 6., 12. i 24. satu terapije, dok sinergističkog efekta u liječenju infekcija uzrokovanih *P. aeuriginosa* nije bilo.

Souli i suradnici su, radeći studiju [30] kombinacije kolistina s imipenemom (bez obzira na MIK) u liječenju *K. pneumoniae* infekcije pokazali sinergističku aktivnost u izolata koji su osjetljivi na oba lijeka ili samo na kolistin,

dok se rijetko pokazao učinak na kolistin neosjetljive sojeve.

Bergen i suradnici [31] su radili nešto noviju studiju koja pruža važne informacije za optimalno djelovanje kolistin-imipenem kombinacije, ciljajući na kolistin osjetljivu i kolistin otpornu subpopulaciju *P. aeruginosa*.

Druga studija [32] pokazala je da kombinacija kolistin-meropenem; kolistin-rifampicin; te kolistin-minociklin, *in vitro* imaju sinergističko djelovanje na MDR *A. baumannii*.

Sinergistički učinak kolistina u kombinaciji s teikoplaninom protiv MDR sojeva *A. baumannii* prikazan je u studiji koju su radili Waseham i sur. [33].

Garmacho i suradnici radili su studiju kombinaciji glikopeptida-kolistina u liječenju *A. baumannii* infekcija, a kliničko izlječenje, mikrobiološka eradikacija i smrtnost bila je slična u obje grupe, s naglaskom da je akutna ozljeda bubrega bila veća u grupi glikopeptid-kolistin (55,2 vs. 28%; $p = 0,04$) [34].

Studija koju su objavili Leu i sur. 2013. godine [35] pokazala je da je sinergija imipenema i kolistina protiv imipenem neosjetljivog MDR *A. baumannii* značajno bolja kada je koncentracija kolistina u plazmi 1 mg/L u odnosu na 0,5 mg/L.

Kolistin u kliničkoj praksi

Kolistin u upali pluća

Zadnjih desetak godina postoji veliki broj studija u kojima se kolistin upotrebljava u liječenju pneumonija u pacijenata bez cistične fibroze. Mora se naglasiti da je klinička efikasnost u liječenju hospitalno akviriranih pneumonija premašila 55% i može se komparirati sa liječenjem karbapenomima, piperacilin/tabaktamom te ampicilin/sulbaktamom [36]. Radi se uglavnom o retrospektivnim studijama s različitim doziranjem te istovremenom uporabom drugih antibiotika, pa je upitna mogućnost uspoređivanja istih.

Primjena kolistina inhalacijom

Indikacija za terapiju inhalacijskim kolistinom, prema *European Medicines Agency* (2014.) je: kronična infekcija pluća uzrokovana *Pseudomonas aeruginosa* u odraslih i djece sa cističnom fibrozom. Liječenje inhalacijskim kolistinom nije odobreno za liječenje hospitalno akviriranih pneumonija, pneumonije povezane sa respiratorom (VAP) ni kao monoterapija, a ni kao dodatak intravenskoj terapiji [2].

Studija farmakokinetike kolistina nakon inhalacije [40] u pacijenata sa cističnom fibrozom je pronašla da jed-

na doza od 2 milijuna IU nakon 12 sati postiže značajnu koncentraciju kolistina u sputumu uz nisku razinu u serumu i urinu.

U drugoj eksperimentalnoj studiji iz 2010. god. [41] mjerena je koncentracija kolistina u tkivu pluća kod pneumonije uzrokovane s *P. aeruginosa* u animalnom modelu. Kolistin je ordiniran intravenski svakih 8 sati i inhalacijski svakih 12 sati. Nije detektiran u plućnom tkivu nakon intravenskog davanja, dok je nakon inhalacijske terapije vršna koncentracija u plućima visoka, značajno veća u segmentu pluća s umjerenim žarištem, a u pacijenata s težom pneumonijom koncentracija u plućima je bila manja.

Drugi sustavni pregled liječenja inhalacijskogirajućeg kolistina u liječenju VAP-a, od Valachisa i suradnika [38] (uključuje 8 studija te 690 pacijenata) ukazao je na statistički značajno poboljšanje u kliničkom odgovoru kao i u mikrobiološkoj eradikaciji kada je kolistin u aerosolu dodan standardnoj antimikrobnoj terapiji u komparaciji s pacijentima koji primaju intravenski kolistin. Smrtnost u grupama nije bila značajno različita.

Kolistin se otapa u 4–6 mL 0,9% NaCl te se preko preko nebulizatora inhalira. Za uspješniju i optimalnu inhalaciju bitan je tip nebulizatora koji do sada još nije standardiziran te veličina čestica, pozicija pacijenta, a na uspjeh terapije utječe i težina opstrukcije respiratornog puta [42].

Optimalno doziranje još nije utvrđeno [43].

Doziranje kolistina inhalacijom:

Odrasli, adolescenti i djeca u dobi od ≥ 2 godine

– 1–2 milijuna IU dva do tri puta na dan (maks. 6 milijuna IU/dan)

Djeca u dobi od < 2 godine

– 0,5–1 milijuna IU dvaput na dan (maks. 2 milijuna IU/dan) [2]

Intratekalna i intraventrikularna primjena

Meningitis uzrokovan MDR Gram-negativnim patogenima ima visoku smrtnost, a terapijske mogućnosti su ograničene. Nepostizanje adekvatne koncentracije kolistina u likvoru nakon intravenskog davanja nalaže intratekalnu/intraventrikularnu primjenu lijeka.

Studija Imberti i suradnika [44] prikazala je 92 bolesnika kod kojih je provedeno liječenje postraumatskog ili postoperativnog Gram-negativnog meningitisa koji su terapiju primili intratekalno ili intraventrikularno KMN. Kolistin je primjenjivan istovremeno intravenski i intraventrikularno u dozama 65.000 ili 130.000 IU dnevno. Primjenom se postigla koncentracija kolistina u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) ispod minimuma MIK od 2 mg/L i $AUC = -24/MIK$ između 74 i 141 i C_{max}/MIK između 45

i 72. Kliničko, odnosno mikrobiološko izlječenje je bilo oko 90 %. Nuspojave su bile aseptički meningitis u 15 % pacijenata.

Druga studija prikazuje da se lijek ordiniran intratekalno ne distribuira jednakomjerno likvorom te da je koncentracija lijeka u ventrikulima manja, dok intraventriku-

Tablica 5. Kratak pregled tri meta analize liječenja pneumonije povezane sa respiratorom kolistinom)

Table 5. Summary of 3 meta-analyses of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia

Meta-analiza / Meta-analysis	Ishod / Outcome		
	Kliničko izlječenje Clinical cure	Mikrobiološka eradikacija Microbiological eradication	Smrtnost u JIL-u Mortality in ICU
A. Florescu et al. [36]			
Kolistin-kontrolna grupa	Nije značajno; 6 dvostrukih studija, 359 pacijenata (OR 1,14 [95% CI 0,74–1,77; p = 0,56]; I ² = 0%; Q = 4,98 [p = 0,42])	Nije značajno; 2studije, 128 pacijenata (OR 1,997 [95% CI 0,97–4,12; p = 0,06]; I ² = 2,48%; Q = 1,03 [p = 0,31])	Nije značajno; 2 studije, 155 pacijenata (OR 1,27 [95% CI 0,66–2,43; p = 0,47]; I ² = 0%; Q = 0,057 [p = 0,81])
Colistin-control group	Not significant, 6 two-arm studies, 359 patients (OR 1.14 [95% CI 0.74–1.77; p = 0.56]; I ² = 0%; Q = 4.98 [p = 0.42])	Not significant; 2 studies, 128 patients (OR 1.997 [95% CI 0.97–4.12; p = 0.06]; I ² = 2.48%; Q = 1.03 [p = 0.31])	Not significant; 2 studies, 155 patients (OR 1.27 [95% CI 0.66–2.43; p = 0.47]; I ² = 0%; Q = 0.057 [p = 0.81])
Pojedinačne studije	Značajno; 13 studije, 429 pacijenata (95% CI 0,64–0,80; Q = 55,3; p < 0,0001)	Značajno; 9studija, 267pacijenata (95% CI 0,44–0,79; Q = 121,56; p < 0,0001)	Značajno; 5 studija, 257 pacijenata (95% CI 0,15–0,42; Q = 43,61; p < 0,0001)
Single-arm studies	Significant; 13 studies, 429 patients (95% CI 0.64–0.80; Q = 55.3; p < 0.0001)	Significant: 9 studies, 267 patients (95% CI 0.44–0.79; Q = 121.56; p < 0.0001)	Significant; 5 studies, 257 patients (95% CI 0.15–0.42; Q = 43.61; p < 0.0001)
B. Gu et al. [37]			
Kolistin-Betalaktami	Nije značajno; 6 studija, 507 pacijenata (OR = 1, 95% CI 0,68–1,47, p = 0,99, I ² = 0%)	Nije značajno; 3 studije, 91 pacijent (OR = 0,64, 95% CI 0,18–2,22, p = 0,48, I ² = 38%)	Nije značajno; 3 studije, 320 pacijenata; (OR = 1,02, 95% CI 0,60–1,72, p = 0,95, I ² = 0%)
Colistin versus β-Lactam	Not significant; 6 studies, 507 patients (OR = 1, 95% CI 0.68–1.47, p = 0.99, I ² = 0%)	Not significant; 3 studies, 91 patients (OR = 0.64, 95% CI 0.18–2.22, p = 0.48, I ² = 38%)	Not significant; 3 studies, 320 patients; (OR = 1.02, 95% CI 0.60–1.72, p = 0.95, I ² = 0%)
AS + IV Kolistin-kolistin IV monoterapija	Značajno; 3 studije, 415 pacijenata (OR = 2,12, 95% CI 1,40–3,20, p = 0,0004, I ² = 0%)	Nije značajno; 2 studije, 242 pacijenata (OR = 1,29, 95% CI 0,63–2,63, p = 0,48, I ² = 43%)	Nije značajno; 3 studije, 415 pacijenata (OR = 0,75, 95% CI 0,50–1,11, p = 0,15, I ² = 0%)
AS + IV Colistin - Colistin IV monotherapy	Significant; 3 studies, 415 patients (OR = 2.12, 95% CI 1.40–3.20, p = 0.0004, I ² = 0%)	Not significant: 2 studies, 242 patients (OR = 1.29, 95% CI 0.63–2.63, p = 0.48, I ² = 43%)	Not significant: 3 studies, 415 patients (OR = 0.75, 95% CI 0.50–1.11, p = 0.15, I ² = 0%)
Terapija kombinirana s kolistinom-kolistin monoterapija	Nije značajno; 5 studija, 245 pacijenata (OR = 1,38, 95% CI 0,81–2,33, p = 0,23, I ² = 0%)	Nije značajno; 4 studije, 212 pacijenata (OR = 1,49, 95% CI 0,79–2,83, p = 0,22, I ² = 0%)	Nije značajno; 2 studije, 123 pacijenta (OR = 0,48, 95% CI 0,22–1,03, p = 0,06, I ² = 0%)
Colistin-combined therapy versus colistin monotherapy	Not significant; 5 studies, 245 patients (OR = 1.38, 95% CI 0.81–2.33, p = 0.23, I ² = 0%)	Not significant; 4 studies, 212 patients (OR = 1.49, 95% CI 0.79–2.83, p = 0.22, I ² = 0%)	Not significant; 2 studies, 12 patients (OR = 0.48, 95% CI 0.22–1.03, p = 0.06, I ² = 0%)

nastavak Tablice 5.

Meta-analiza / Meta-analysis	Ishod / Outcome		
	Kliničko izlječenje Clinical cure	Mikrobiološka eradikacija Microbiological eradication	Smrtnost u JIL-u Mortality in ICU
C. Valachis et al. [38]			
AS kolistin dodan standardnoj terapiji – IV kolistin	Značajno; 8 studija, 690 pacijenata (OR, 1,57; 95% CI, 1,14–2,15; p = 0,006)	Značajno; 7 studija, 479 pacijenata (OR, 1,61; 95% CI, 1,11–2,35; p = 0,01)	Nije značajno; 7 studija, 668 pacijenata (OR, 0,74; 95% CI, 0,54–1,01; p = 0,06)
AS colistin added therapy – IV colistin	Significant; 8 studies, 690 Patients (OR, 1.57; 95% CI, 1.14–2.15; p = 0.006)	Significant; 7 studies, 479 patients (OR, 1.61; 95% CI, 1.11–2.35; p = 0.01)	Not significant; 7 studies, 668 patients (OR, 0.74; 95%CI, 0.54–1.01; p = 0.06)
AS kolistin monoterapija-IV kolistin	Nije značajno; 2 studije, 31 pacijent	Nije značajno; 2 studije, 31 pacijent	
AS colistin monotherapy versus IV colistin	Not significant; 2 studies, 31 patient	Not significant; 2 studies, 31 patient	

AS aerosol, IV intravenuski / AS aerosolized, IV intravenous.

Tablica preuzeta iz [39] / Table reproduced from [39]

larno davanje rezultira visokim koncentracijama lijeka u likvoru.

U studiji koja je uključila 81 bolesnika postignuto je kliničko izlječenje u 89 % slučajeva intratekalnom primjenom 125 000 IU/dan kolistina u prosječnom trajanju od 18,5 dana.

Kolistin u pedijatrijskoj populaciji

Podatci koji podupiru režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika vrlo su ograničeni.

Djeca tjelesne težine ≤ 40 kg:

– Doza od 75 000–150 000 IU/kg/dan podijeljena na 3 zasebne doze.

U djece tjelesne težine > 40 kg:

– potrebno je razmotriti primjenu preporuka za doziranje u odraslih. EMA [2]

U djece s cističnom fibrozom opisana je primjena doze $> 150 000$ IU/kg/dan. Nema podataka o primjeni ni visini udarne doze u kritično bolesne djece. Nisu uspostavljene preporuke za doziranje u djece s oštećenjem bubrežne funkcije.

Rezistencija

Kolistin je jeftin lijek koji se nije dugo primjenjivao u humanoj medicini. Mogućnost davanja peroralnim putem

omogućila je široku uporabu u veterini za hranjenje životinja (kao stimulator rasta) te za profilaksu. Među najvećim proizvođačima kolistina za upotrebu u veterini su Kina, Danska i Indija.

Od 2006. godine u EU je zabranjena uporaba kolistina kao stimulatora rasta, ali se još upotrebljava u profilaksi te je u Europi jedan od pet najprodavanijih antibiotika u veterini.

Prema izvještaju AMEG (*Antimicrobial Advice ad hoc Expert group*) objavljenom 2013. god., rezistencija na kolistin je bila determinirana kromosomskom mutacijom regija koje kodiraju PmrA/B i PhoP/Q regulatorne sustave.

S obzirom da se radilo o nestabilnoj kromosomskoj mutaciji, uz odsustvo gena za horizontalni prijenos mutacije, smatralo se da je rizik za brzi nastanak širenja rezistencije na kolistin malen.

U studenom 2015. kineski su autori u *Lancet Infectious Diseases* opisali novi mehanizam rezistencije na kolistin. Pretraživali su rezistenciju na kolistin u *E. coli* i *K. pneumoniae* u razdoblju od 2011. do 2014. god. Iz uzorka životinja iz klaonice, mesnice i uličnih prodavača, te u bolesnika dviju bolnica. Dokazali su prisustvo gena koji kodira *mcr-1* u 15 % uzoraka svježe pilete, 21 % uzoraka u klaonici svinja te u 1 % pacijenata s infekcijom [46]. Plazmid koji nosi gen za *mcr-1* prenosi se iz *E. coli* primatelju ko-njugacijom s frekvencijom 10⁻¹ do 10⁻³ stanica.

Gen *mcr-1* smješten je na plazmidu te se širi horizontalnim putem, a njegov transfer u MDR *Enterobacteria*

ceae kompromitirat će mogućnost liječenja, pogotovo jer za sada nema antibiotika koji bi liječio infekcije uzrokovane sojevima koje su akvirirali plazmidski stečenu rezistenciju na kolistin i metalo-beta-laktamaze.

European Molecular Biology Laboratory do sada je potvrdio postojanje *mcr-1* gena u više od deset zemalja EU.

U prosincu 2015. u Danskoj su potvrđeni izolati *E. coli* koji posjeduju *mcr-1* gen kod bolesnika s bakterijemijom te u pet izolata *E. coli* iz uvezenih pilića. Izolirana *E. coli* je osjetljiva samo na karbapeneme [47].

U siječnju 2016. u *Lancet Infectious Diseases* je objavljen članak o istraživanju koje su proveli Surbi i suradnici koji su pretraživali izolate od 2011. do 2012. god. iz pasivnog nadzora dijareje u goveda i svinja u Belgiji. *Detektirali su postojanje mcr gena u 105 E. coli sojeva* [48].

Također u *Lancet Infectious Diseases* objavljen je članak u kojem su prikazali izolat *E. coli* koji je akvirirao plazmidsku karbapenem i kolistin rezistenciju iz urinokulture osamdesetogodišnjeg pacijenta s divertikulitisom te kroničnom renalnom insuficijencijom. Soj je rezistentan na sve beta-laktame (osim aztreonama), intermedijalno osjetljiv, odnosno rezistentan na karbapeneme (MIK meropenema bio je 2 µg/ mL) te osjetljiv na amikacin, tigeciklin, fosfomicin, rezistentan je na kolistin sa MIK-om od 4µg/mL [49].

Europska agencija za lijekove (EMA) je u siječnju 2016. godine primila je zahtjev od Europske komisije za ažuriranjem savjeta o primjeni kolistina u veterini, te za uklanjanjem indikacija za preventivnim davanjem kolistina životinjama. Preporučeno je da indikacija za primjenu kolistina u veterini bude samo terapija inficiranih, te da se nađu novi modaliteti liječenja i poboljša sustav praćenja rezistencije na kolistin. [50].

Nuspojave

Iako su recentne studije pokazale da je nefrotoksičnost kolistina puno rjeđa nego li se ranije mislilo potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju u svih bolesnika na početku i tijekom terapije. [51]. Dozu treba prilagoditi bubrežnoj funkciji bolesnika i kontrolirati dodatne čimbenike rizika za razvoj bubrežnog oštećenja poput hipoalbuminemije, duljine antimikrobnog liječenja, šećerne bolesti, debljine i istovremene uporabe drugih nefrotoksičnih lijekova. Korist dugotrajnog liječenja potrebno je odvući u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti te selekciju rezistencije na kolistin [51].

U nedavno objavljenoj preliminarnoj studiji u kojoj su korištene visoke doze kolistina (9 milijuna IU dva puta dnevno) u kritičnih bolesnika, akutna ozljeda bubrega razvila se tijekom liječenja u 18 % slučajeva, nije zahtijevala

liječenje i povlačila se nakon 10 dana od prekida terapije [52].

Poznato je da KMN smanjuje presinaptičko otpuštanje acetilkolina na neuromuskularnom spoju i stoga se u pacijenata s miastenijom gravis mora primjenjivati uz najveći oprez i samo ako je to posve neophodno.

U ranim studijama neurotoksičnost je bila dokumentirana u 7 % slučajeva poput parestezije lica, mišićne slabosti, vrtoglavice, nerazgovijetna govora, vazomotoričke nestabilnosti, vidnih smetnji, konfuzije, psihoze i apneje [53].

Međutim, u novijim studijama neurotoksičnost se rijetko spominje. Korist dugotrajnog liječenja potrebno je odvući u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti te selekciju rezistencije na kolistin. Neurotoksičnost može biti trigerirana rizičnim faktorima kao što su hipoksija, uporaba mišićnih relaksansa, narkotici, sedativi ili steroidi [51].

Zaključak

Da bi se učinkovito odgovorilo na širenje antimikrobne rezistencije, te osigurala dostupnost djelotvornih i sigurnih antibiotika, moramo voditi računa o faktorima sigurnosti i efikasnosti korištenja trenutno najznačajnijeg polimiksina, kolistina.

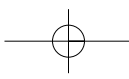
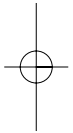
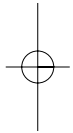
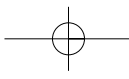
Stoga je nužna uniformiranost doziranja lijeka izražena u IU te potreba za novim randomiziranim istraživanjima i prospektivnim studijama u kojima bi se pratili učinci terapijske doze i način primjene u liječenju specifične populacije pacijenata.

Literatura

- [1] Velkov T, Thompson PE, Nation RL, Li J. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics. *J Med Chem* 2010; 53: 1898–916.
- [2] EMA Assessment report, Article 31 of Directive 2001/83/EC
- [3] Balaji V, Jeremiah SS, Baliga PR. Polymyxins: antimicrobial susceptibility concerns and therapeutic options. *Indian J Med Microbiol.* 2011; 29: 230–42.
- [4] Karaikos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(10): 1351–70.
- [5] Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 23rd Informational Supplement M 100–S24. CLSI; Wayne, PA, USA; 2016
- [6] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST. Clinical Breakpoints. Available from: <http://www.eucast.org/> (Accessed 1 January 2016)

- [7] Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2946–50.
- [8] Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest A, Nation RL. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(7): 3284–94.
- [9] Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(6): 1953–8.
- [10] Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of old polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74: 213–23
- [11] Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(3): 781–5.
- [12] Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Valentine J. Simple method for assaying colistin methanesulfonate in plasma and urine using high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(10): 3304–7.
- [13] Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(5): 1766–70.
- [14] Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22: 535–43.
- [15] Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistimethanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3430–6.
- [16] Karnik ND, Sridharan K, Jadhav SP, Kadam PP, Naidu RK, Namjoshi RD, et al. Pharmacokinetics of colistin in critically ill patients with multidrug-resistant Gram-negative bacilli infection. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1429–36.
- [17] Bergen PJ, Bulitta JB, Forrest A, Tsuji BT, Li J, Nation RL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic investigation of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* using an *in vitro* model. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3783–9.
- [18] Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA, Langer M, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest*. 2010; 138: 13339.
- [19] Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Continuous renal replacement therapy-related strategies to avoid colistin toxicity: a clinically orientated review. *Blood Purif*. 2014; 37(4): 291–5.
- [20] Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2001; 40(3), 117–120.
- [21] Giamarellos-Bourboulis EJ, Sambatakou H, Galani I, Giamarellou H. In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother*. 2003; 15(3), 235–238.
- [22] Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob. Chemother* 1998; 41(4), 494–495.
- [23] Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2006; 53(4), 274–278.
- [24] Bassetti M, Repetto E, Righi E, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J. Antimicrob. Chemother* 2008; 61(2), 417–420.
- [25] Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14: 816–27.
- [26] Petersen PJ, Labthavikul P, Jones CH, Bradford PA. In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 573–6.
- [27] Sheng WH, Wang JT, Li SY, et al. Comparative *in vitro* antimicrobial susceptibilities and synergistic activities of antimicrobial combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter* species: *Acinetobacter baumannii* versus *Acinetobacter* genospecies 3 and 13TU. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2011; 70(3), 380–386.
- [28] Safarika A, Galani I, Pistiki A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Time-kill effect of levofloxacin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: synergism with imipenem and colistin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(2): 317–23.
- [29] Pankuch GA, Lin G, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of meropenem with and without Ciprofloxacin and Colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 333–6.
- [30] Souli M, Rekatsina PD, Chryssouli Z, Galani I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Does the activity of the combination of imipenem and colistin *in vitro* exceed the problem of resistance in metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 2133–5.
- [31] Bergen PJ, Forrest A, Bulitta JB, et al. Clinically relevant plasma concentrations of colistin in combination with imipenem enhance pharmacodynamic activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula. *Antimicrob. Agents Chemother* 2011; 55(11), 5134–5142
- [32] Liang W, Liu XF, Huang J, Zhu DM, Li J, Zhang J. Activities of colistin- and minocycline-based combinations against extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit patients. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 109.
- [33] Wareham DW, Gordon NC, Hornsey M. In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(5): 1047–51.
- [34] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Gutiérrez-Pizarraya A, Espejo-Gutiérrez de Tena E, Artero-González ML, Corcia-Palomo Y, Bautista-Paloma J. Clinical efficacy and safety of the combination of colistin plus vancomycin for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy* 2013; 59(3): 225–31.
- [35] Leu HS, Ye JJ, Lee MH, Su LH, Huang PY, Wu TL, Huang CT. Synergy of imipenem/colistin methanesulfonate combinations against imipenem-nonsusceptible multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013 Jul 5.
- [36] Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ven-

- tilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5): 670–80.
- [37] Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(6): 477–85.
- [38] Valachis A, Samonis G, Kofleridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015; 43(3): 527–33.
- [39] Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care*. 2015; 3(1): 3.
- [40] Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 306–11.
- [41] Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemed B, Louchahi K, Petitjean O, et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 1147–55.
- [42] Antoniu SA, Cojocaru I. Inhaled colistin for lower respiratory tract infections. *Expert Opin Drug Deliv* 2012; 9: 333–42.
- [43] Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Nebulized Antibiotics Study Group Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012; 117(6): 1335–47.
- [44] Imberti R, Cusato M, Accetta G, et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(8): 4416–21.
- [45] Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41(6): 499–508.
- [46] Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, 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 Infect Dis* 2015; 3099: 1–8.
- [47] Hasman, H, Hammerum, A, Hansen, F et al. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill*. 2015; 20(49).
- [48] Surbhi Malhotra-Kumar, Basil Britto Xavier, Anupam J Das, et al. Colistin resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr 1* isolated from food animals in Hanoi Vietnam. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(3): 286–7.
- [49] Poirel, L., Kieffer, N., Liassine, et al. Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(3): 281.
- [50] EMA. EMA advice on use of colistin in animals to be updated EMA acts upon request from European Commission following detection of colistin-resistant bacteria. 11/01/2016
- [51] Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011; 1(1): 14.
- [52] Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(12): 1720–6.
- [53] Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006; 10(1): R27.



Samoliječenje antibioticima – edukacijom do prevencije

Sven PAL, dr. med.

Županijska bolnica Čakovec
Odjel abdominalne i dječje kirurgije

Ključne riječi

*otpornost na antibiotike
društvene mreže
javne kampanje*

Key words

*antibiotic resistance
social network
public campaigns*

Primljeno: 2015-??-??

Received: 2015-??-??

Prihvaćeno: 2015-??-??

Accepted: 2015-??-??

Pregledni rad

Samoliječenje antibioticima definiramo kao korištenje antibiotika od strane pacijenata, kada to liječnik nije propisao. Odnosi se na antibiotike koji su dobiveni bez recepta, ostatak antibiotika od prethodne terapije ili prestanak upotrebe antibiotika nakon regresije simptoma. Dobne skupine između 15 i 39 ne predstavljaju samo najveće potrošače antibiotika već čine i postotno najveću skupinu u kojoj je samoliječenje izraženo. Postojeće javne kampanje po trgovima i ulicama pokazuju se neadekvatnim u edukaciji o pravilnoj uporabi antibiotika, dok se kampanje provedene putem društvenih mreža pokazuju sve boljim i efikasnijim načinom komunikacije i edukacije rizičnih skupina.

Self-medication with antibiotics – through education to prevention

Review paper

Antibiotic self-medication is defined as using the antibiotics on one's own accord, which was not prescribed by a doctor. It concerns antibiotics taken without a proper prescription, using left-overs from previous treatment or termination of antibiotic use after symptoms regression without consulting the physician. Age groups between 15 and 39 represent the largest group of antibiotic consumers and the group where self-medication is mostly expressed. Current public health campaigns being held on the streets and town squares have shown to be inadequate for education on rational antibiotic use, while social network campaigns have shown to be a better and more efficient way to communicate and educate target risk groups.

1. Uvod

Često navodimo kako je 90 % ljudskog tijela građeno od bakterija, dok je ljudskih stanica svega 10 %. Međutim, najnovija istraživanja pokazuju kako je omjer bakterijskih i ljudskih stanica podjednak dok je dinamika prevage kontinuirana, ali događaj kao što je defekacija može poremetiti ravnotežu u korist ljudskih stanica [1]. Iz tog razloga veoma je važno održati ravnotežu među bakterijama kao i odnos između bakterija i ljudskih stanica. Antibiotici, otkriveni 40-tih godina prošlog stoljeća, uvelike su pomogli u borbi protiv štetnih bakterija. Međutim, neracionalnom i neodgovornom primjenom doveli smo se do ere koja nalikuje na preantibiotsku eru, kada antibiotici više ne pomažu. Za usporedbu, u tablici 1. prikazana je smrtnost od češćih infektivnih bolesti u preantibiotskoj eri te nakon otkrića antibiotika [2]. Uočljivo je koliko su nam antibiotici pomogli u borbi protiv bakterija, ali i produljili ne samo život, već i kvalitetu života.

Možda je jedna od najupečatljivijih priča o počecima otkrića antibiotika ona o Albertu Alexandru, dužnosniku policije u Oxfordu [3], koji je slučajno ogrebao usnu šupljinu na trn ruže. Rana se brzo inficirala bakterijama *Staphylococcus* spp. i *Streptococcus* spp. te je Alexander hospitaliziran u bolnici u Radcliffu. U to vrijeme liječnik H. W. Florey ispitivao je penicilin na miševima na Sveučilištu Oxford te je odlučeno Alberta Alexandra pokušati liječiti penicilinom. Dana 12. veljače 1941. bolesnik je primio 160 mg penicilina. Unutar 24 sata temperatura se snizila, popravio se apetit i infekcija se počela smirivati. Penicilina je, budući da se radilo o samim začecima eksperimentiranja, brzo ponestalo te su liječnici, kako bi mogli nastaviti liječenje, koristili penicilin dobiven filtriranjem pacijentova urina. Peti dan liječenja penicilina je nažalost potpuno ponestalo te je Albert Alexandar preminuo od posljedice infekcije 15. ožujka 1941., mjesec dana od primnja prve doze [4]. Ovo je primjer koji nam ukazuje na važnost antibiotika u svakodnevnom životu, činjenicu,

Tablica 1. Usporedba smrtnosti od infektivnih bolesti prije i nakon otkrića antibiotika [2]**Table 1.** Comparison of death rates caused by infectious diseases before and after antibiotics were introduced [2]

Bolest	Smrtnost u preantibiotskoj eri	Smrtnost po otkriću antibiotika	Razlika u smrtnosti
Vanbolničke upale pluća [13]	35 %	10 %	-25 %
Bolničke upale pluća [14]	60 %	30 %	-30 %
Endokarditis [15]	100 %	25 %	-75 %
Bakterijski meningitis [16]	> 80 %	< 20 %	-60 %
Kožne infekcije [17]	11 %	< 0,5 %	-10 %

koju kako pri propisivanju, tako i u konzumiranju antibiotika, često uzimamo olako.

Gotovo paralelno s otkrivanjem i razvijanjem novih antibiotika, bakterije su razvijale otpornost na antibiotike. O mehanizmima otpornosti kao i načinima prenošenja gena postoji mnogo istraživanja, ali to nije predmet ovog rada. Potrebno je ipak naglasiti kako antibiotici, za razliku od drugih lijekova, ne djeluju samo na pojedinca već i na cijelu populaciju odnosno cjelokupni ekosustav. Propisujući antibiotike pacijentu utječemo na mikrobiotu u njegovoj okolini.

Čimbenike koji djeluju na nastanak otpornosti bakterija na antibiotike možemo podijeliti u nekoliko grupa [5]:

- čimbenike utjecaja lijekova
- okolišne čimbenike
- čimbenike koji se tiču propisivača
- čimbenike na koje utječe pacijent

U ovom ćemo radu prikazati čimbenike nastanka rezistencije na koje utječe pacijent, odnosno nepravilna upotreba antibiotika, poglavito samoliječenje.

2. Eurobarometar 407

Europska komisija zajedno s DG SANCO (*Directorate General for Health and Consumer Affairs*) publicirala je 2013. godine istraživanje stavova javnosti koje je provedeno u 27 zemalja članica Europske unije i u Hrvatskoj [6]. Istraživanje je provedeno između 24. svibnja i 9. srpnja 2013. godine, a obuhvatilo je 27 680 ljudi. S obzirom da Hrvatska za vrijeme provođenja istraživanja nije bila članicom Europske unije navodi se kako je istraživanje provedeno u 27 EU zemalja + Hrvatska. Zemlje članice koje su sudjelovale u istraživanju su abecednim redom: Austrija, Belgija, Bugarska, Cipar, Češka, Danska, Estonija, Finska, Francuska, Grčka, Irska, Italija, Latvija, Litva, Luksemburg, Mađarska, Malta, Nizozemska, Njemačka, Poljska, Portugal, Rumunjska, Slovačka, Slovenija, Španjolska, Švedska, Ujedinjeno Kraljevstvo [6].

2.1. Upitnik

Upitnik se sastojao od pitanja postavljenih u sklopu istraživanja Eurobarometar provedenog od Europske komi-

sije i DG SANCO u 27 zemalja članica Europske unije te u Hrvatskoj. Najvažniji rezultati istraživanja prikazani su u daljnjem tekstu [6].

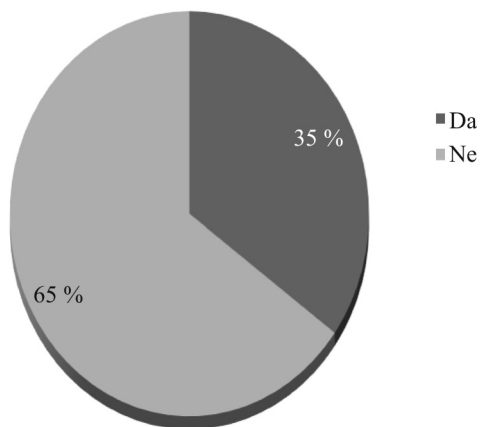
Upitnik se sastojao od 10 pitanja. Prvi set pitanja odnosio se na učestalost korištenja antibiotika, odnosno jesu li ispitanici unazad 12 mjeseci koristili antibiotike. Ukoliko je odgovor bio pozitivan, ispitanici su odgovarali na pitanje kako su došli do antibiotika te zbog čega su koristili antibiotik u zadnjih 12 mjeseci. Drugi set pitanja sastojao se u ispitivanju općeg znanja o antibioticima, bakterijama i virusima. U trećem setu pitanja ispitivano je podrijetlo informacija odnosno općeg znanja te uobičajenih putova informiranja pacijenta o antibioticima [6].

2.2. Rezultati istraživanja Eurobarometra

Rezultati navedenog istraživanja Eurobarometra prikazani su u tablicama 2–5 te slikama 1–5 [6]. Izdvojili smo pitanja koja se tiču samoliječenja antibioticima posebno među mladom populacijom. Rezultati su podijeljeni po dobnim skupinama te spolu (tablica 2). Na prvo iz prvog seta pitanja o učestalosti i indikacijama korištenja antibiotika, na pitanje: "Jeste li u zadnjih godinu dana koristili antibiotik?" potvrdno je odgovorilo 35 % sudionika (slika 1). Drugo pitanje bilo je vezano uz indikaciju za korištenje antibiotika za ispitanike koji su potvrdno odgovorili na prethodno pitanje. Bilo je moguće više odgovora, a u postotnim vrijednostima 34 % ispitanika koristilo je antibiotik

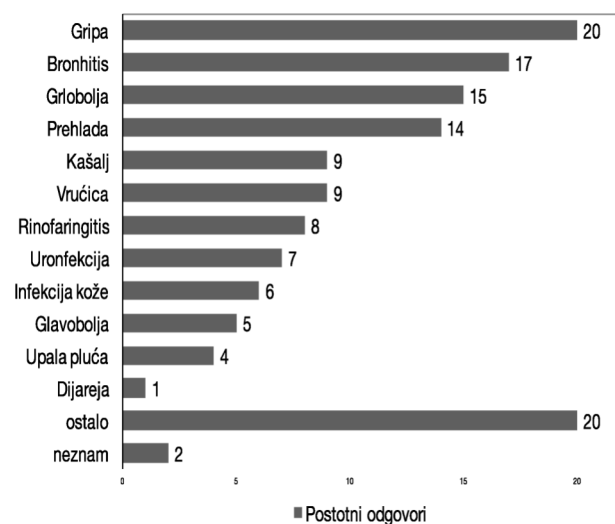
Tablica 2. Načini nabavke antibiotika [6]**Table 2.** Means of acquiring the antibiotic [6]

	Propisani od strane liječnika	Antibiotici dobiveni u ljekarnama bez recepta	Ostaci od prethodne terapije
Spol			
Muškarci	94 %	2 %	3 %
Žene	95 %	2 %	2 %
Dob			
15–24	93 %	2 %	4 %
25–39	93 %	2 %	4 %
40–54	95 %	2 %	3 %
55+	97 %	1 %	1 %



Slika 1. Odgovori na pitanje "Da li ste u zadnjih godinu dana koristili antibiotik?" [6]

Figure 1. Responses to the question "Have you been taking antibiotics in the previous year?" [6]

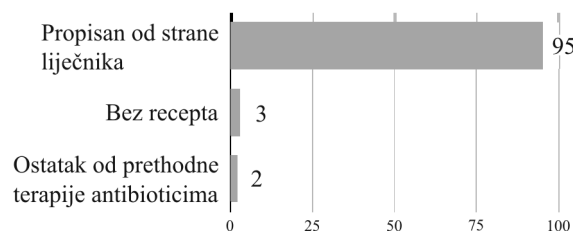


Slika 2. Odgovori na pitanje "Iz kojeg ste razloga koristili antibiotik u zadnjih godinu dana?" – bilo je moguće više odgovora [6]

Figure 2. Responses to the question "What was the reason for taking antibiotics in the previous year" – multiple answers were allowed [6]

za prehladu ili gripu (slika 2). Iz trećeg pitanja: "Kako ste pribavili zadnji antibiotik koji ste koristili?", vidljivo je da je 95 % antibiotika propisao liječnik, dok je 3 % uzeto bez recepta, odnosno 2 % je bio ostatak od prethodne terapije (slika 3).

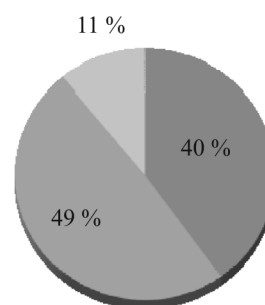
Sljedeći set pitanja odnosio se na informiranost javnosti o antibioticima te pravilne indikacije za korištenje istih. Četvrto pitanje tražilo je od ispitanika da za pojedine tvrdnje navedu jesu li točne ili netočne. Prva je tvrdnja glasila: "Antibiotici ubijaju viruse" – 49 % ispitanika složilo se s tom tvrdnjom, odnosno smatralo izjavu točnom dok je 40 % ispitanika smatralo kako navedena izjava nije točna. Odgovor nije znalo 11 % ispitanika (Slika 4). Za



Slika 3. Odgovori na pitanje "Kako ste pribavili zadnji antibiotik koji ste koristili?" [6]

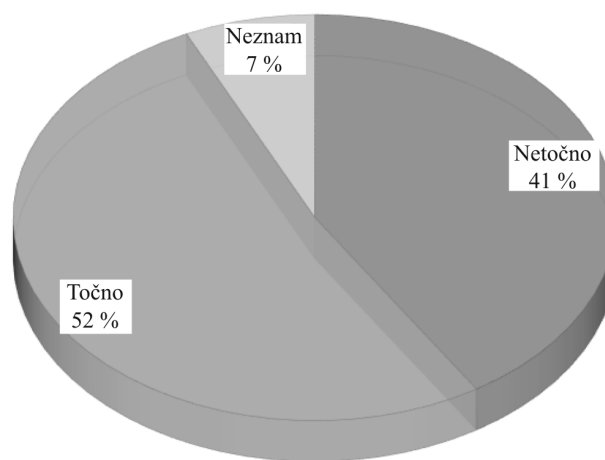
Figure 3. Responses to the question "How did you get the last antibiotic that you used" [6]

■ Netočno ■ Točno ■ Ne znam



Slika 4. Mišljenje o tvrdnji "Antibiotici ubijaju viruse" [6]

Figure 4. Opinion on the statement "Antibiotics kill viruses" [6]



Slika 5. Mišljenje o tvrdnji "Antibiotici su djelotvorni kod gripe ili prehlade." [6]

Figure 5. Opinion on the statement "Antibiotics are effective against cold or flu" [6]

tvrdnju "Antibiotici su djelotvorni kod gripe ili prehlade", 53 % ispitanika smatralo je da je točna, 41 % da je netočna, a 7 % ispitanika nije znalo odgovoriti na pitanje. Po dobim skupinama 37 % ispitanika u dobi između 15 i 24 godina točno je odgovorilo na tvrdnju da antibiotici ne ubijaju viruse, a njih 41 % smatralo je da antibiotici nisu djelotvorni kod prehlade ili gripe (tablica 3).

Tablica 3. Prikaz točnih odgovora navedenih mišljenja ovisno o spolu i dobi ispitanika [6]**Table 3.** Percentage of correct answers regarding questioned statements according to respondents' sex and age [6]

	Antibiotici ubijaju viruse	Antibiotici su djelotvorni kod prehlade ili gripe
Spol		
Muškarci	38 %	48 %
Žene	41 %	55 %
Dob		
15–24	37 %	41 %
25–39	39 %	53 %
40–54	44 %	57 %
55+	38 %	38 %

Na pitanje vezano uz porijeklo informacija koje su ispitanici dobili: "Sjećate li se da ste unazad 12 mjeseci primili bilo kakve informacije o tome kako se antibiotike ne bi trebalo koristiti nepotrebno, kao npr. kod prehlade ili gripe?", 67 % ispitanika nije primilo nikakvu informaciju o važnosti racionalne primjene antibiotika unazad godine dana (tablica 4). Od ispitanika koji su potvrdno odgovorili na prethodno pitanje tražilo se da navedu izvor informaci-

ja vezanih uz racionalnu primjenu antibiotika. U tablici 5. prikazani su rezultati ispitivanja podrijetla informacija o racionalnoj upotrebi antibiotika.

2.3. Rasprava

Istraživanje Eurobarometra 407 utvrdilo je da je 35 % sudionika koristilo antibiotik u zadnjih godinu dana, što ukazuje na veliku potrošnju antibiotika u Europi, a slaže se i s praćenjem visoke ambulantne potrošnje antibiotika po zemljama Europske unije [6]. Posebno zabrinjavaju indikacije zbog kojih je antibiotik propisan, a to su prehlada ili gripa, što je u suprotnosti s temeljnim postulatima antimikrobne terapije da se antibiotici ne koriste u liječenju virusnih bolesti. Još veći problem predstavlja činjenica da je većina antibiotika primijenjena za te indikacije propisane od strane liječnika. Međutim, 5 % ispitanika (što prema demografskim podacima iznosi čak 37 milijuna ljudi u Europskoj uniji), navodi kako su antibiotik nabavili bez recepta ili im je preostao od prethodne terapije [6]. Pojavljuju se dva problema: osim što se radi o samoliječenju, antibiotici se ne koriste do kraja propisane terapije već se terapija prekida po nestanku simptoma, što doprinosi razvoju rezistencije bakterija na antibiotike. Također, nađeno je da više mladih ljudi između 15 i 39 godina nego što to čini starija populacija, koriste antibiotike bez recepta ili su im

Tablica 4. Odgovori na pitanje "Unazad 12 mjeseci, sjećate li se da ste primili bilo kakve informacije kako se antibiotike ne bi trebalo koristiti nepotrebno, kao npr. kod prehlade ili gripe?" [6]**Table 4.** Responses to question "In the last 12 months, do you remember getting any information about not taking antibiotics unnecessarily, for example, messages about not taking antibiotics in case of cold or flu?" [6]

	Da	Ne
Prosjeck istraživanja	33 %	67 %
Spol		
Muškarci	31 %	69 %
Žene	35 %	65 %
Dob		
15–24	29 %	71 %
25–39	32 %	68 %
40–54	35 %	65 %
55+	34 %	66 %

Tablica 5. Rezultati ispitivanja o podrijetlu savjeta o racionalnoj uporabi antibiotika [6]**Table 5.** Results concerning the origin of the information regarding rational antibiotic use [6]

	Savjeti iz medija	Savjet od strane medicinskog osoblja	Savjet od strane prijatelja ili ukućana
Prosjeck istraživanja	56 %	34 %	4 %
Dob			
15-24	50 %	32 %	9 %
25-39	53 %	36 %	4 %
40-54	59 %	32 %	3 %
55+	60 %	32 %	3 %

preostali od prethodne terapije [6]. Usprkos javnim kampanjama ECDC-a ili na nacionalnim razinama, podaci kako je svega 33 % ispitanika primilo informaciju o važnosti racionalne uporabe antibiotika su porazni. Svaki drugi sudionik istraživanja između 15 i 24 godine (50 %) naveo je da je informaciju o upotrebi antibiotika primio iz medija, a svega 32 % od medicinskog osoblja, dok 9 % navodi da su informaciju dobili od prijatelja ili članova kućanstva. Dakle, najučestaliji korisnici antibiotika, koji pokazuju najmanje znanja o antibioticima te indikacijama, dobivaju najmanje informacija putem medija, ali i od vlastitih liječnika. Upravo iz tog razloga važno je javne kampanje usmjeriti prema mladima. Pravilnom edukacijom mladih možemo za 10–20 godina očekivati bolje rezultate.

Tradicionalne javne kampanje kao što su edukacije na trgovima i ulicama, što se mlađe populacije tiče, postale su obsolentne. Istraživanja pokazuju kako se danas većina informacija dobije preko interneta te kako mladi provode prosječno 3,8 sati dnevno na društvenim mrežama [7]. Stoga bi trebalo javne kampanje usmjerene edukaciji većeg dijela javnosti preseliti s trgova i ulica u privatnost domova te ih preusmjeriti s populacije na pojedinca. Upravo su društvene mreže i *on-line* edukacija ključ ovakvog načina djelovanja, koji bi mogao približiti problematiku rezistencije kao i prevelike potrošnje antibiotika većem broju ljudi.

3. Primjeri dobre prakse

Postoje tri modela edukacije od kojih su se neki već počeli primjenjivati u Hrvatskoj, ali i u ostalim dijelovima Europske unije:

- a) edukacija djece
- b) edukacija u školi putem edukativnih *on-line* sadržaja
- c) kroz interakciju u vlastitim domovima

3.1. Edukacija djece

U Rijeci je 2011. godine u sklopu javno-edukativne kampanje o rezistenciji bakterija na antibiotike prvi puta promovirana slikovnica za djecu: "Kako je Ješko pobijedio prehladu". Radi se o slikovnici koja uz ilustracije govori o glavnom liku koji se prehladio te na koji je način pobijedio prehladu – bez antibiotika, mirovanjem, toplim čajem, limunom, medom. Slikovnica je bila dobro prihvaćena te je zahvaljujući ISKRA-i i Ministarstvu zdravlja poslana u sve vrtiće u Republici Hrvatskoj. Također, u Čakovcu je zahvaljujući Zavodu za javno zdravstvo Međimurske županije, započeo pilot projekt edukacije odgajatelja po vrtićima te je i osmišljena predstava za djecu temeljena na slikovnici, u izvedbi Dramskog studija "DaDa Čakovec". Organizirano je izvođenje predstave nakon koje je za odgojitelje pripremljeno predavanje o

racionalnom korištenju antibiotika, važnosti higijene ruku i prevenciji prehlade ili gripe općenito. Potom su odgojitelji radili s vrtićkim grupama radionice, nakon čega su djeca crtežima i tekstovima pokazala što su naučila. Na taj se način već u najranijoj dobi počinje formirati svijest o razlici bakterija i virusa, pravilnom korištenju antibiotika te važnosti prevencije. Od samog začetka pilot projekta predstava je izvedena više od 30 puta diljem Hrvatske. Projekt bi trebalo nastaviti zbog dobrog odaziva i prihvaćanja djece i roditelja. U tijeku su istraživanja o informiranosti roditelja, za koje se nadamo da će u budućnosti pokazati rezultate ovog projekta.

3.2. Projekt *E-bug*

U Velikoj Britaniji je 2006. godine zahvaljujući financiranju putem projekta DG SANCO od 60 % pokrenut projekt "*e-bug*" [8] – prva platforma za pomoć pri edukaciji djece u osnovnim i srednjim školama, namijenjena djeci i nastavnom osoblju koja se poglavito bavi zaraznim bolestima, edukacijom o virusima, bakterijama, gljivama, antibioticima, kao i načinu ponašanja u kuhinji, na otvorenom, itd. Projekt je započelo 10 zemalja (uključujući Hrvatsku), a danas je proširen u 28 zemalja Europske unije. Osim edukacije postoji mogućnost preuzimanja nastavnog sadržaja te sadržaja za osmišljavanje radionica za djecu putem internetske stranice <http://www.e-bug.eu>. Materijal je podijeljen po dobnim skupinama i temama. Racionalno korištenje antibiotika jedna je od tema. U Hrvatskoj je stranica u nastajanju. Materijali su osmišljeni i provjereni od zdravstvenog i javno-zdravstvenog stručnog osoblja, a primjena ovisi o zemlji članici. Ciljevi projekta uključuju smanjenje incidencije rezistencije bakterija na antibiotike putem edukacije budućih korisnika, kao i propisivača lijekova. Nastoji se proširiti nacionalne kampanje o pravilnoj uporabi antibiotika i o važnosti higijene te razmijeniti informacije i iskustva s primjerima dobre prakse iz različitih EU zemalja. U suradnji s Ministarstvima obrazovanja, cilj je proširiti projekt i implementirati ga u *curriculum* zemalja članica. U nekim je zemljama kao npr. Mađarskoj, nastavni materijal spomenutog projekta ušao i u *curriculum* državnog plana edukacije po osnovnim i srednjim školama, što svakako predstavlja dobar primjer kojem moramo težiti [8].

3.3. Društvene mreže kao platforma za javne kampanje

Kada govorimo o interaktivnom individualnom pristupu prvenstveno se misli na kontakt putem društvenih mreža. U Hrvatskoj je registrirano 1 800 000 korisnika *facebook*-a [9], što predstavlja najveću platformu društvenih mreža te pruža velike mogućnosti za provođenje javnih kampanja. Po broju korisnika u Hrvatskoj slijede *youtube* te *instagram* [10]. Istraživanja su pokazala da se trajanje usmjerene pažnje na sadržaj smanjilo s 12 minuta

prije 10 godina, na svega 8 sekundi, koliko po novim istraživanjima iznosi danas [11]. I po tome se vidi koliki je utjecaj moderne tehnologije i društvenih mreža u svakodnevnom životu. Kao glavni izvor informacija, pogotovo među populacijom između 18. i 34. godine uglavnom se navodi internetski sadržaj, za razliku od konvencionalnih medija koji su zastupljeniji kod generacije starije od 55 [12]. Kako bi iskoristili edukativni potencijal društvenih mreža te problematiku rezistencije na antibiotike približili mlađim populacijama, pokrenuta je *facebook*-stranica pod nazivom: "Prehlada ili gripa – reci NE antibioticima". Stranica je na hrvatskom jeziku i na njoj se kontinuirano objavljuje edukativni sadržaj kroz cijelu godinu, uz pojačanu dinamiku objavljivanja u zimskim mjesecima te za vrijeme europskog tjedna podizanja svjesnosti o pravilnoj uporabi antibiotika. Na dan 18. studenoga na stranicu je bilo uključeno 5196 osoba komentiranjem, dijeljenjem ili označavanjem sadržaja "sviđa mi se" (eng. *like*). Utjecaj stranice vidljiv u statističkoj obradi podataka iskazan je takozvanim dosegom, koji je u periodu između 25. listopada 2014. i 20. prosinca 2014. iznosio preko 45 000 ljudi. To je broj koji nam pokazuje koliko je ljudi vidjelo sadržaj, odnosno pojedine objave na navedenoj *facebook*-stranici. Na lokalnim razinama, jedan od najboljih primjera upotrebe društvenih mreža je *facebook*-stranica Zavoda za javno zdravstvo Međimurske županije čije objave je u listopadu 2015. godine vidjelo, komentiralo i dijelilo preko 1 350 ljudi. Ako usporedimo dosege klasičnih javnih kampanje po trgovima i ulicama, jasno je koliko bi više financijskih sredstava bilo potrebno da se postigne isti učinak. Provođenje kampanja putem društvenih mreža puno je jednostavnije, jeftinije i individualnije, a o rezultatima moći ćemo suditi kroz nekoliko godina kada možemo očekivati pad potrošnje antibiotika, povećanje razumnog korištenja te posljedično i opadanje stopa rezistencije.

Zaključak

Samoliječenje antibioticima predstavlja jedan od uzroka nastanka i širenja rezistencije bakterija na antibiotike, a zasigurno je jedan od najvažnijih uzroka koji vežemo uz pacijente odnosno korisnike antibiotika. Istraživanja pokazuju kako mlađe populacije od 15–39 godina najčešće pribjegavaju samoliječenju. Uobičajeni model javnih kampanja kroz osobni kontakt na javnim površinama pokazuje se kao neadekvatan te se preporuča javne kampanje za ciljanu populaciju vršiti putem društvenih mreža, odnosno edukacijom putem interneta i *on-line* servisa za

učenje. Model edukacije djece po vrtićima predstavlja dobar model za učenje djece, ali i roditelja o pravilnoj upotrebi antibiotika i prevenciji širenja zaraznih bolesti, a također razvija svijest o rezistenciji i mogućnosti prevencije rezistencije bakterija te očuvanje antibiotika za buduće naraštaje.

Literatura

- [1] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. <http://dx.doi.org/10.1101/036103>
- [2] Rattan A. Therapeutic Drug Monitoring of antibiotics. Is the time ripe? <http://www.slideshare.net/drashokrattan/therapeutic-drug-monitoring-of-antibiotics>
- [3] Discovery of penicillin. American Chemical Society. <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html#top>
- [4] Making Penicillin Possible: Norman Heatley Remembers. ScienceWatch. Thomson Scientific. https://web.archive.org/web/20070221041204/http://www.sciencewatch.com/interviews/norman_heatly.htm
- [5] WHO. Key facts N°194. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- [6] Special Eurobarometer 407 / 79.4 "Antimicrobial resistance", May–June 2013
- [7] Ipsos Open Thinking Exchange (Ipsos OTX). <http://www.marketingcharts.com/online/social-networking-eats-up-3-hours-per-day-for-the-average-american-user-26049/>
- [8] <http://e-bug.eu/partners/index.html>
- [9] <http://www.internetworldstats.com/europa.htm#hr>
- [10] <https://www.globalwebindex.net/blog>
- [11] Dukette D, Cornish D. "The Essential 20: Twenty Components of an Excellent Health Care Team". RoseDog Books. pp. 72–73. ISBN 1-4349-9555-0.
- [12] Reuters Institute Digital Report. https://reutersinstitute.politics.ox.ac.uk/fileadmin/documents/Publications/Working_Papers/Digital_News_Report_2013.pdf
- [13] IDSA Position paper. Clin Infect Dis 2008; 47 (53):S 249 – 65
- [14] IDSA/ACCP/ATS/SCCM position paper. CID 2010; 51 (51):51–3
- [15] Kerr AJ. Is endocarditis lenta always fatal?. Lancet 1935;226: 383–4
- [16] Waring GW Jr, Weinstein L. The treatment of pneumococcal meningitis. Am J Med 1948; 5: 402–18
- [17] Spellberg B, Talbot GH, Boucher HW i sur. Antimicrobial Agents for Complicated Skin and Skin-Structure Infections: Justification of Noninferiority Margins in the Absence of Placebo-Controlled Trials. CID 2009; 49: 383–91

Nozokomijalna sepsa uzrokovana bakterijom *Acinetobacter baumannii* u djevojčice s pneumokoknom pneumonijom i novootkrivenom autoimunom bolešću

Maja SABOLIĆ¹), dr. med.

Danko MILOŠEVIĆ²), prof. dr. sc., dr. med.

Srđan ROGLIĆ¹), mr. sc., dr. med.

¹)Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

²)Klinički bolnički centar Zagreb

Ključne riječi

sepsa

Acinetobacter baumannii

SLE

bolnička infekcija

Key words

sepsis

Acinetobacter baumannii

SLE

nosocomial infection

Primljeno: 2015-??-??

Received: 2015-??-??

Prihvaćeno: 2015-??-??

Accepted: 2015-??-??

Uvod

Virusne i bakterijske infekcije poznati su okidači manifestacija autoimunih bolesti pa tako i sistemskog eritemskog lupusa (SLE) [1, 2]. Uobičajeno se smatra da su infekcije odgovorne za 30 do 50 % morbiditeta i mortaliteta u bolesnika oboljelih od SLE, a studija grupe autora iz Hong Konga pokazala je da su infektivne bolesti bile odgovorne za čak 60 % smrtnih ishoda [3, 4, 5]. Učestalost infekcija u tih bolesnika slična je onoj u općoj populaciji

pa su tako najčešće infekcije respiratornog trakta, poglavito pneumonije, zatim infekcije urinarnog trakta, infekcije kože i/ili potkožja i sepse [4]. Posebnu ulogu imaju nozokomijalne infekcije. Značajne su zbog svoje težine, duljine liječenja, zahvaćanja svih organskih sustava te rezistencije na antibiotike. Smrtnost od infekcija rezistentnim uzročnicima u jedinicama intenzivne skrbi iznosi 19–35 %, a na prvom mjestu po učestalosti je infekcija bakterijom *Acinetobacter baumannii* [6, 7, 8]. Prikazat ćemo slučaj teške pneumonije uzrokovane pneumokokom

Znanstveni rad

Infekcije rezistentnim bakterijama danas predstavljaju ozbiljan problem, osobito zbog ograničenih terapijskih mogućnosti. Izrazito su im podložni bolesnici u jedinicama intenzivne skrbi. Smrtnost od infekcija rezistentnim uzročnicima u takvih pacijenata iznosi 19–35 %, a na prvom mjestu po učestalosti je infekcija bakterijom *Acinetobacter baumannii*. Prikazujemo slučaj 12-godišnje djevojčice primljene zbog teške pneumokokne pneumonije. Učinjenom obradom dokazali smo sistemski eritemski lupus. Tijekom liječenja, koje je uključivalo invazivne postupke, bolesnica je stekla nozokomijalnu *Acinetobacter baumannii* sepsu sa smrtnim ishodom. Slučaj pokazuje važnost pravovremene dijagnostike predležće bolesti kako bi se što prije započelo liječenje i samim time smanjila vjerojatnost smrtnog ishoda. Također, pokazuje značaj nozokomijalnih infekcija uzrokovanih rezistentnim patogenima i naglašava važnost stroge kontrole bolničkih infekcija. Adekvatan i pravovremen izbor antimikrobnog lijeka, te pravilno izvođenje invazivnih postupaka u tome imaju ključnu ulogu.

Nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii* in a child with pneumococcal pneumonia and newly discovered autoimmune disease

Scientific paper

Infections with resistant strains of bacteria present a serious problem nowadays, particularly because of the limited therapeutic options. Patients treated in the intensive care units are highly susceptible. The mortality rate from infections with resistant bacteria in critically ill patients is ranging from 19 % to 35 % and the leading cause of nosocomial bloodstream infections is *Acinetobacter baumannii*. We present a case of a 12 year-old-girl admitted to hospital with severe pneumococcal pneumonia. Additional testing established the diagnosis of systemic lupus erythematosus. During treatment that included invasive procedures, the patient acquired *Acinetobacter baumannii* sepsis with fatal outcome. We present this case to emphasize the importance of early diagnosis and treatment of the underlying disease in order to reduce the chance of poor outcome, which is more common in such patients. The case also shows the importance of nosocomial infections caused by resistant pathogens and accentuates the importance of strict control of hospital infections. Adequate and well-timed selection of antimicrobial drugs as well as safe performance of invasive procedures are considered crucial for this process.

u 12-godišnje djevojčice s do tada neotkrivenom autoimunom bolešću, koja je nažalost završila smrtnim ishodom zbog sepse uzrokovane bakterijom *Acinetobacter baumannii*.

Prikaz bolesnika

U prosincu 2015. godine u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zaprimljena je bolesnica u dobi 12 godina zbog teške pneumonije. Bolest je počela 7 dana pred prijem respiratornim simptomima – grloboljom, sekrecijom iz nosa i kašljem. Bolesnica se žalila na frontalnu glavobolju i povraćala je. Na dan prijema u suradnu ustanovu roditelji su je zatekli poremećene svijesti, nije se mogla razbuditi, buncala je i odgovarala samo na bolne podražaje. Temperatura nije mjerena.

Djevojčica ranije nije teže bolovala. Iz epidemiološke anamneze saznajemo da su majka i brat imali respiratornu infekciju. Bolesnica je pri prijemu bila subfebrilna 37,7 °C, poremećene svijesti (*Glasgow Coma Score* 8–9), tahikardna (puls 144/min), krvni tlak bio je 113/52 mmHg. U statusu je bila uočena anizokorija, meningitički sindrom bio je negativan. Nad plućima je disanje bilo oslabljeno lijevo bazalno. Učinjena je kompjuterizirana tomografija (CT) mozga koja je bila uredna i CT toraksa koji je pokazao konsolidaciju parenhima cijelog lijevog donjeg plućnoga režnja, te manja područja konsolidacije parenhima s desne strane. Učinjena je i lumbalna punkcija, nalaz cerebrospinalnoga likvora bio je uredan. U nalazima se isticala leukopenija ($3,4 \times 10^9/L$) uz skretanje u lijevo (68 % neutrofila, 13 % nesegmentiranih neutrofila), anemija (eritrociti $3,04 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 83 g/L), blaža trombocitopenija ($141 \times 10^9/L$), umjereno povišen C-reaktivni protein (69,8 mg/L) i sniženo protrombinsko vrijeme – udjel (24 %). Povišene su bile vrijednosti aspartat aminotransferaze (526 IU/L), alanin aminotransferaze (434 IU/L), laktat dehidrogenaze (778 IU/L) i kreatin kinaze (2943 U/L) te ureje (15 mmol/L) i kreatinina (106 $\mu\text{mol}/L$). Započeto je liječenje ceftriaksonom i aciklovirom, bolesnica je sedirana, intubirana te je započeta mehanička ventilacija.

Sljedeći dan bolesnica je premještena u Jedinicu intenzivnog liječenja djece Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". Nastavljena je mehanička ventilacija. Antimikrobno liječenje proveli smo ceftriaksonom, vankomicinom te azitromicinom, kao i oseltamivirom zbog dokaza virusa influence A H3N2 iz ispirka traheje. Iz hemokulture je izoliran *Streptococcus pneumoniae* osjetljiv na sve ispitane antibiotike pa smo prekinuli liječenje vankomicinom. Drugog dana boravka bolesnica razvija teški akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Budući se konvencionalnom mehaničkom ventilacijom ne postiže zadovoljavajuća oksigenacija, postavljena je indikacija za primjenu veno-venske ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO). Provodili smo i kontinuiranu veno-

-vensku hemodijafiltraciju (CVVHDF) jer je bolesnica bila anurična. Plućna funkcija je i dalje bila značajno poremećena pa je u terapiju uveden metilprednizolon nakon čega postupno dolazi do oporavka plućne funkcije i poboljšanja radiološkog nalaza pluća. Bolesnica je afebrilna uz pad vrijednosti surogatnih biljega upale. Postupno smo smanjivali dozu metilprednizolona. Osmog dana boravka bolesnica je odvojena od ECMO potpore i nastavljena je konvencionalna mehanička ventilacija. Diureza je zadovoljavajuća pa prekidamo CVVHDF. Već sljedeći dan bolesnica postaje visoko febrilna i hipertenzivna uz pogoršanje respiratorne funkcije. Po ukidanju sedacije je budna, no ne uspostavlja se kontakt i u nekoliko navrata ima konvulzije (pogled prema gore uz trzaje bulbusa) te je ponovno sedirana trajnom infuzijom midazolama.

Zbog neuobičajeno teške kliničke slike bolesti, visoke vrijednosti imunoglobulina (IgG 37,7 g/L) i hipoalbuminemije (albumini 20,8 g/L) učinjena je dodatna dijagnostička obrada. Nađene su snižene vrijednosti C3 i C4 komponente komplementa (C3 0,64 g/L, C4 0,05 g/L) uz povišenu razinu IgE (166 kIU/L) i pozitivan reumatski faktor IgM. Učinjena je biopsija bubrega čiji preliminarni nalaz nakon svjetlosne i imunofluorescentne mikroskopije odgovara glomerulonefritisu posredovanom imunim kompleksima, prvenstveno u sklopu sistemske autoimune bolesti, najvjerojatnije SLE. Započeli smo liječenje visokim dozama kortikosteroida uz provođenje plazmafereze, a zbog anurije ponovno smo uveli CVVHDF. Po preliminarnom nalazu biopsije bubrega primila je intravenski pulsnu dozu ciklofosfamida. Liječenje ima dobar učinak, bolesnica postaje afebrilna do subfebrilna i počinje oskudno mokriti. Popravlja se plućna funkcija, a hipertenzija se dobro kontrolira trajnom infuzijom urapidila.

Daljnji tijek kompliciran je nozokomijalnom sepsom. Bolesnica postaje visoko febrilna, ponovno razvija ARDS, pa je započet ECMO. Uveli smo empirijsku antimikrobnu terapiju usmjerenu na rezistentne uzročnike (linezolid, kolistin i piperacilin-tazobaktam). Iz hemokulture je izoliran *Acinetobacter baumannii* osjetljiv samo na kolistin i ampicilin-sulbaktam te je u terapiju uveden i ampicilin-sulbaktam. Usprkos svim terapijskim postupcima stanje djevojčice se dalje pogoršava, dolazi do progresije septičkog i hemoragičkog šoka, te 18-og dana hospitalizacije nastupa smrtni ishod.

Rasprava

Prikazali smo slučaj teške pneumokokne bakterijske pneumonije kao komplikaciju gripe u do tada zdrave djevojčice. Neuobičajeno težak klinički tijek bolesti precipitiran je novootkrivenom autoimunom bolešću. Osim zbog tijeka bolesti, sumnju na kroničnu bolest u podlozi postavili smo zbog izrazite hipergamaglobulinemije i hipoalbuminemije sukladne kroničnoj bolesti.

U bolesnice je bolest bubrega najviše pobuđivala sumnju na autoimunu bolest. Pogoršavala se usprkos adekvatnom liječenju pneumokokne bolesti, isključili smo druge uzroke, a primjena kortikosteroida dovela je do poboljšanja. Definitivnu potvrdu etiologije bubrežne bolesti dala je biopsija bubrega kao i obdukcijski nalaz. Prisutne su bile i hematološke promjene uobičajene u bolesnika sa SLE (leukopenija, anemija, trombocitopenija) te povišene vrijednosti ureje, kreatinina, jetrenih enzima i kreatin kinaze. Neurološki simptomi (konvulzije, poremećaj svijesti) uz uredan nalaz lumbalne punkcije i bez dokaza infekcije središnjeg živčanoga sustava i metaboličkoga poremećaja također mogu biti u sklopu SLE. Prema svome se tijeku i ARDS u bolesnice uklapa u sliku autoimune bolesti. Razbuktao se po započinjanju adekvatne antimikrobne terapije, oporavio na primjenu kortikosteroida, po smanjenju doze ponovno pogoršao te oporavio na imunosupresivno liječenje.

Od laboratorijskih pretraga bitnih za dijagnozu SLE pozitivna su bila antinuklearna protutijela (ANA) i bile su snižene vrijednosti C3 i C4 komponentne komplemента. Negativna su bila anti-dsDNK i anti-Sm protutijela kao i lupus antikoagulans. Antikardiolipinska protutijela bila su slabo pozitivna u klasi IgM (17 MPL IU/mL), a negativna u klasi IgG.

Patohistološki nalaz biopsije bubrega pokazao je brzo progresivni glomerulonefritis, koji prema ISN/RPS klasifikaciji pripada IIIA/V razredu lupus nefritisa [9]. Elektronskom mikroskopijom su nađene i promjene glomerula koje govore u prilog trombotičke mikroangiopatije (najvjerojatnije u sklopu sistemske autoimune bolesti).

Od 11 kriterija za dijagnozu SLE prema *American College of Rheumatology* bolesnica ima četiri definitivna (bolest bubrega, neurološki poremećaj, hematološke promjene, pozitivna ANA) [10]. Mogući kriterij je i serozitis, jer su obostrani pleuralni izljevi perzistirali i po provedenom liječenju pneumonije i normalizaciji vrijednosti serumskih albumina.

Dijagnoza SLE može se postaviti i prema kriterijima *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* jer uz četiri klinička kriterija (bolest bubrega, neurološki poremećaj, limfopenija i trombocitopenija) ispunjava i dva imunološka (pozitivna ANA i snižene vrijednosti komplemента) [11].

Nalaz obdukcije potvrdio je nalaz biopsije bubrega, ali i otkrio cirozu jetre iako u anamnezi nije bilo podataka o bolesti jetre. Tijekom boravka isključena je infekcija virusima hepatitisa B i C, glavnim infektivnim uzročnicima kroničnoga hepatitisa. Dokazana su protutijela na glatki mišić u visokom titru (1:640) kao i protutijela na mijeeloperoksidazu – citoplazmatski antigen neutrofilnih granulocita (MPO-ANCA) te anti-aktinska protutijela, što ukazuje na autoimuni hepatitis tip 1. Bolest je očito u bolesnice bila subkliničkoga tijeka.

Bolesnici s autoimunim hepatitisom mogu oboljeti i od drugih autoimunih bolesti, pa i SLE. S druge strane oboljeli od SLE često imaju poremećene jetrene enzime, ali rijetko klinički značajnu bolest jetre [12, 13]. Jetrena bolest većinom ima drugi uzrok (lijekovi, virusni hepatitis, autoimuni hepatitis), a rijetko je dio kliničke slike SLE. Specifični markeri za autoimuni hepatitis koji nisu tipični za SLE su protutijela na topljivi jetreni antigen, mikrosome jetre i pankreasa (SLA/LP) te protutijela na glatki mišić. Osnovu potvrde autoimunog hepatitisa kod SLE ipak čini patohistološki nalaz jetre. Za razliku od masne jetre koja se nalazi kod SLE, za autoimuni hepatitis katakterističnija je fibroza [14]. Prema svemu navedenom zaključujemo da je bolesnica bolovala od autoimunoga hepatitisa i SLE.

Bolničke infekcije uzrokovane bakterijom *Acinetobacter baumannii* od sve su većeg značaja za bolesnike liječene u jedinicama intenzivne skrbi. Čimbenici rizika za ove infekcije međutim nisu posve jasno definirani [6, 15].

U Španjolskoj je provedena dvogodišnja kohortna studija na 40 bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivne skrbi sa ciljem da se definiraju faktori rizika za stjecanje infekcije s *Acinetobacter baumannii* [6]. Studijom je definiran "indeks invazivnih postupaka" koji označava broj invazivnih postupaka koji su svakodnevno provedeni u jedinicama intenzivne skrbi podijeljen s brojem dana hospitalizacije prije nego što je nastupila *Acinetobacter* bakterijemija. U invazivne postupke koji su se bodovali ubrajali su se arterijski kateter, abdominalni dren, centralni venski kateter, mehanička ventilacija, nazogastrična sonda, periferni venski kateter, kateterizacija plućne arterije, torakalni dren i urinarni kateter. Studija je pokazala da povećan rizik od nozokomijalne infekcije imaju imunokompromitirani bolesnici, bolesnici hospitalizirani putem hitnog prijema, bolesnici koji su za vrijeme prijema bili respiratorno nedostadni, bolesnici koji su prije prijema uzimali antimikrobnu terapiju, bolesnici koji su imali sepsu u trenutku prijema u jedinicu intenzivne skrbi i bolesnici liječeni invazivnim postupcima [6]. Indeks invazivnih postupaka kretao se od 0 do 7 i bio je viši kod bolesnika s lošim ishodom. Indeks naše bolesnice s obzirom na navedene parametre iznosio je 5,7 – imala je gotovo sve rizične faktore za razvoj hospitalne infekcije.

Acinetobacter baumannii osim urođene smanjene osjetljivosti na antibiotike ima i sposobnost brzog stjecanja mehanizama rezistencije [16]. Postotak sojeva rezistentnih na karbapeneme u pojedinim bolničkim sredinama iznosi i do 90 % [15]. S obzirom da su zbog rezistencije terapijske mogućnosti izrazito smanjene danas se smatra jednim od najopasnijih uzročnika hospitalnih infekcija [16, 17].

Sve veća prevalencija infekcija uzrokovanih multiplo rezistentim uzročnicima predstavlja ozbiljan izazov kod izbora empirijske terapije nozokomijalne infekcije. Opće je prihvaćen stav da empirijsku terapiju treba pri-

lagoditi lokalnoj epidemiološkoj situaciji. No, ako postoji više rezistentnih gram-negativnih uzročnika to može značiti da trebamo primijeniti četiri ili pet antibiotika, a čini se da će uskoro empirijsko liječenje bolničke infekcije obavezno uključivati kolistin. Prikazani slučaj pokazuje da nozokomijalna infekcija može završiti smrću bolesnika usprkos adekvatne i pravovremeno započete antimikrobne terapije uz sve mjere intenzivnoga liječenja. Infekcije rezistentnim patogenima u bolničkoj sredini teško je spriječiti, no treba uložiti trud u provođenje mjera koje za cilj imaju smanjiti učestalost takvih infekcija kao i razvoj rezistencije bakterija. Ključnu ulogu u tome imaju adekvatan i pravovremen izbor antimikrobnog lijeka te pravilno izvođenje invazivnih postupaka.

Zaključak

Teške infekcije praćene sepsom i multiorganskim zatajivanjem rijetke su u dječjoj populaciji. Stoga je u takvim slučajevima, a pogotovo ako izostane povoljan odgovor na liječenje, potrebno posumnjati na predležecu bolest. U podlozi su većinom do tada nedijagnosticirane imunodeficijencije ili autoimune bolesti. Ovim slučajem želimo istaknuti važnost pravovremene dijagnostike predležee bolesti kako bi se što prije započelo liječenje i samim time smanjila vjerojatnost smrtnog ishoda koji je u takvih bolesnika bitno češći.

Također, želimo još jednom naglasiti opasnost koju predstavljaju rezistentne bakterije, pogotovo kao uzročnici bolničkih infekcija i podsjetiti na važnost mjera koje smanjuju vjerojatnost bolničkih infekcija kao i razvoj rezistencije bakterija.

Literatura

- [1] Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005; 38(7): 473–85.
- [2] Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002; 16(2): 281–91.
- [3] Doria A, Canova M, Tonon M, i sur. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2008; 8(1): 24–8.
- [4] Barrett O, Abramovich E, Dreier J, Novack V, Abu-Shakra M. Mortality due to sepsis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2014; 16(10): 634–8.
- [5] Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 1182–9.
- [6] José-Luis García-Garmendia, Carlos Ortiz-Leyba, José Garnacho-Montero, i sur. Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 (7): 939–946.
- [7] Vallés J, Leññ C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. The Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Unit of SEMIUC. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 387–95.
- [8] Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598–1601.
- [9] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, i sur. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(2): 241–50.
- [10] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9): 1725.
- [11] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677.
- [12] Kaw R, Gota C, Bennett A, Barnes D, Calabrese L. Lupus-related hepatitis: complication of lupus or autoimmune association? Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2006; 51(4): 813–8.
- [13] Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, i sur. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1992; 23: 1151–1158.
- [14] Beisel C, Weiler-Normann C, Teufel A, Lohse A. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(35): 12662–7.
- [15] Lisa L. Maragakis, Trish M. Perl. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(8): 1254–1263.
- [16] Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 692–9.
- [17] Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 2007; 65: 204–11.

Novosti u sprječavanju, dijagnostici i liječenju infektivnih bolesti

News in prevention, diagnostics and treatment of infectious diseases

Pripremili:

Marija Santini, doc. dr. sc., dr. med., specijalist infektolog, subspecijalist intenzivne medicine

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Marija Kusulja, dr. med., stažist Nastavnog zavoda za hitnu medicinu grada Zagreba

Usporedba isavukonazola i vorikonazola kao lijeka prvog izbora za invazivnu infekciju *Aspergillusom* ili drugim filamentoznim gljivama (SECURE)

Isavukonazol je novi triazol s antifungalnom aktivnošću širokog spektra, a ova dvostruko slijepa, multicentrična studija imala je za cilj procijeniti njegovu učinkovitost i sigurnost u liječenju bolesnika s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Od ukupno 527 odraslih bolesnika, polovica je primala isavukonazol sulfat, a polovica vorikonazol intravenski. Ukupna smrtnost do 42. dana liječenja bila je 19 % za prvu te 20 % za drugu grupu, što ukazuje na neinferiornost isavukonazola. Tijekom liječenja najčešći su bili gastrointestinalni poremećaji (68 % u prvoj i 69 % u drugoj grupi). Skupina s isavukonazolom imala je značajno manje hepatobilijarnih (9 %), očnih (15 %) te poremećaja vezanih uz kožu i meka tkiva (33 %) u usporedbi s vorikonazolom (16 %, 27 %, 42 %). Nuspojave su prijavljene u 42 % pacijenata na isavukonazol, u odnosu na 60 % na vorikonazol.

U zaključku se može reći da je isavukonazol neinferioran u odnosu na vorikonazol kao lijek prvog izbora u liječenju invazivnih gljivičnih infekcija, te ga pacijenti bolje toleriraju.

Izvor:

Maertens JA et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Dec 9. pii: S0140-6736(15)01159-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9

Antiretrovirusna terapija prije trudnoće sprječava prijenos HIV-1 infekcije na novorođenč

Cilj ove studije bio je utvrditi ima li uvođenje antiretrovirusne terapije (ART) prije začetka potencijal eliminirati perinatalni prijenos HIV-a.

Studija je uključila 8075 majki zaraženih HIV-om i njihovu novorođenčad. Kod 2651 majki koje su započele ART prije začeća te nastavile liječenje tijekom trudnoće nije zabilježen niti jedan slučaj perinatalnog prijenosa, a virusni titar u majčinoj krvi u vrijeme poroda iznosio je manje od 50 kopija/mL. Neovisno o virusnom titru, učestalost perinatalnog prijenosa bila je 0,2 % u žena koje su započele liječenje prije začetka, 0,4 %, 0,9 % i 2,2 % u žena koje su započele liječenje u prvom, drugom, tj. trećem trimestru ($p < 0,001$). Neovisno o vremenu uvođenja ART-a, učestalost perinatalnog prijenosa bila je veća u žena s brojem kopija od 50 do 400/mL u vrijeme poroda, u odnosu na one s manje od 50 kopija/mL (korigirani odnos rizika 4,0; IP 95 %, 1,9–8,2).

U zaključku se može reći je u majki koje su ART započele prije začeća, nastavile tijekom trudnoće, te održale niski virusni titar spriječen perinatalni prijenos HIV-1 virusa.

Izvor:

Mandelbrot L et al. No Perinatal HIV-1 Transmission From Women With Effective Antiretroviral Therapy Starting Before Conception. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 1;61(11):1715-25. doi: 10.1093/cid/civ578. Epub 2015 Jul 21.

Multicentrična randomizirana studija usporedbe kontinuirane i intermitentne infuzije beta-laktama u teškoj sepsi

Ova studija provedena je s ciljem usporedbe učinkovitosti kontinuiranog i intermitentnog doziranja beta-laktamskih antibiotika u bolesnika s teškom sepsom. Ukupno 432 bolesnika iz jedinica za intenzivno liječenje, prosječne dobi 64 godina, primali su piperacilin-tazobaktam, tikarcilin-klavulanat ili meropenem, a slučajnim odabirom odlučeno je hoće li antibiotik primati u kontinuiranoj ili 30 minutnoj intermitentnoj infuziji.

Nije bilo značajne razlike u broju dana provedenih izvan jedinice intenzivnog liječenja (18 dana u grupi s kontinuiranom i 20 dana u grupi s intermitentnom infuzijom, $P = 0,38$), kao ni u preživljenju do 90-tog dana (74,3 % u prvoj i 72,5 % u drugoj grupi; omjer rizika 0,91 [IP 95 %, 0,63–1,31, $p = 0,61$]). Kliničko izlječenje 2 tjedna nakon prestanka liječenja bilo je 52,4 % u prvoj i 49,5 % u drugoj grupi (omjer izgleda 1,12 [IP 95 %, 0,77–1,63, $P = 0,24$]),

a razlike nije bilo niti u broju dana bez zatajenja organa te trajanju bakterijemije.

U zaključku se može reći da u kritično oboljelih s teškom sepsom nije bilo razlike u ishodima bez obzira je li beta-laktamski antibiotik primijenjen kontinuiranom ili intermitentnom infuzijom.

Izvor:

Dulhunty JM et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Dec 1;192(11):1298–305. doi: 10.1164/rccm.201505-0857OC.

Autoimuni postherpetički encefalitis u odraslih i tinejdžera

Cilj ove prospektivne opservacijske studije bio je opisati 14 bolesnika od 2013. do 2015. godine s dijagnosticiranim relapsom imunoso posredovanih simptoma nakon herpes simpleks encefalitisa (HSE) te usporediti kliničke i imunološke značajke tinejdžera i odraslih s mlađom djecom.

U grupi odraslih i tinejdžera (8 pacijenata, prosječna dob 40 godina), troje je imalo akutne simptome sugestivne za relaps virusa, a pet simptoma odgovarajuće rekrudescenciji prethodnih deficita izazvanih HSE. Sedam pacijenata razvilo je teške psihijatrijske ili bihevioralne simptome koji su ometali ikakvu socijalnu interakciju, te jedan slučaj refraktornog epileptičkog statusa i jedan slučaj blefarospazma. Pet pacijenata imalo je u likvoru protutijela protiv NMDA receptora, a troje protutijela protiv nepoznatih površinskih proteina neurona. U 5 od 6 pacijenata, MRI mozga pokazao je nova područja pojačane imbibicije kontrasta, koja su se povukla nakon imunoterapije i kliničkog poboljšanja. Imunoterapija je bila korisna u 7 od 7 pacijenata, u nekih s impresivnim poboljšanjem. U usporedbi sa 6 mlađe djece (srednja dob 13 mjeseci, svi s NMDAR protutijelima), tinejdžeri i odrasli su bili manje skloni razvoju koreoatetozе (0/8 u usporedbi s 6/6, $p < 0,01$) te poremećajima svijesti (2/8 u odnosu na 6/6, $p < 0,01$), a dijagnoza i liječenje bili su odgođeni dulje vrijeme (interval relapse/antibody testing 85 days, range 17–296, vs 4 days, range 0–33, $p = 0,037$).

U zaključku se može reći da je u tinejdžera i odraslih imunoso posredovani postherpetički sindrom drugačiji od onog opisanog u male djece te nije dovoljno često prepoznat, a pravovremena dijagnoza je važna zbog učinkovitosti imunoterapije.

Izvor:

Armangue T et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015 Nov 17;85(20):1736–43. doi: 10.1212/WNL.0000000000002125.

Sigurnost živog atenuiranog cjepiva protiv gripe u mladih ljudi s alergijom na jaja

Ova multicentrična, otvorena, prospektivna kohortna studija uključila je 779 mladih osoba s alergijom na jaja u dobi od 2 do 18 godina, cijepljenih živim atenuiranim cjepivom protiv gripe te promatranih 30 minuta nakon cijepljenja, a zatim praćenih telefonski nakon 72 sata do 4 tjedna. Kohorta je uključivala 270 (34,7 %) osoba koje su prethodno imale anafilaktičku reakciju na jaja, od kojih je 157 (20,1 %) imalo respiratorne i/ili kardiovaskularne simptome. Dijagnozu astme ili rekurentnog piskutanja imalo je 445 (57,1 %) ispitanika.

Nije zamijećena niti jedna sistemska alergijska reakcija te nitko nije bio hospitaliziran. Blage simptome, vjerojatno povezane s lokalnom alergijskom reakcijom imalo je 9 ispitanika (1,2 %, IP 95 %, 0,5–2,2 %). Odgođeni odgovor prijavljen je u 221 ispitanika: 62 ispitanika (8,1 %, IP 95 %, 6,3–10,3 %) imali su simptome doljnjeg dišnog sustava unutar 72 sata.

Zaključno se može reći da je živo atenuirano cjepivo protiv gripe povezano s malim rizikom sistemske alergijske reakcije u mladih ljudi s alergijom na jaja, a cjepivo dobro toleriraju i oni s kontroliranom astmom i rekurentnim piskutanjem.

Izvor:

Turner PJ et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2015 Dec 8;351:h6291. doi: 10.1136/bmj.h6291.

Epidemiološki izvještaj

Epidemiologic Report

Prikaz epidemiološke situacije u četvrtom tromjesečju 2015. godine na temelju broja pregledanih i liječenih bolesnika u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

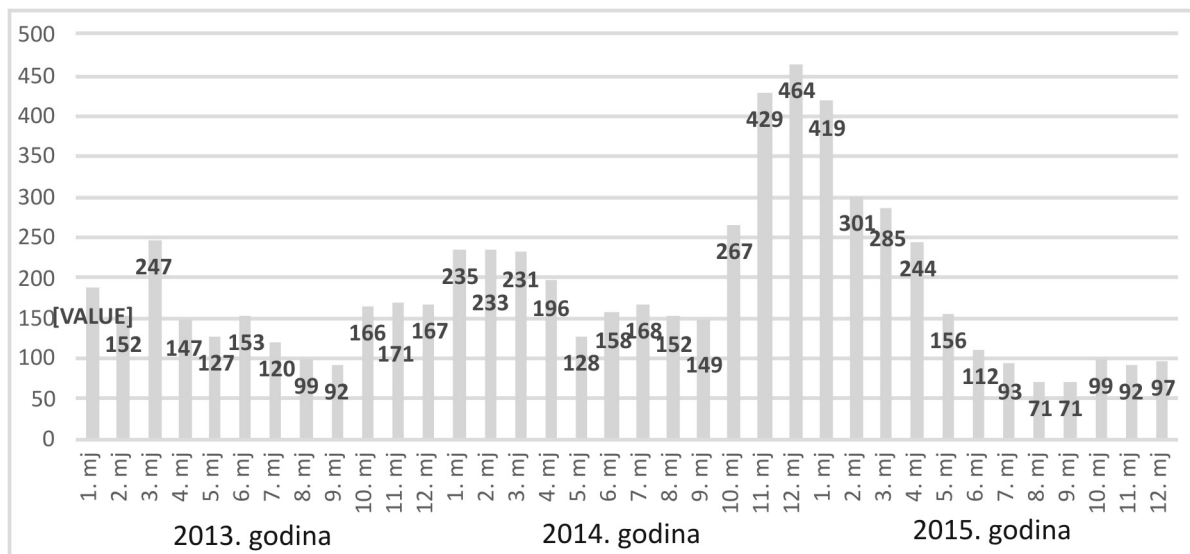
Prema podacima o broju ambulantno liječenih i hospitaliziranih pacijenata tijekom četvrtog tromjesečja 2015. godine u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" nije bilo značajnijih razlika u usporedbi s istim vremenskim razdobljima u prethodnih godina. Broj pneumonija koji je bio značajno viši krajem 2014. godine postupno se vratio na uobičajene vrijednosti i u četvrtom tromjesečju 2015. godine iznosio je 289 u usporedbi s posljednjim tromjesečjem 2014. godine kada je zabilježeno 1 160 oboljelih od pneumonije (Slika 1).

U studenom su zabilježeni prvi slučajevi laboratorijski potvrđene gripe, ali je ukupan broj oboljelih liječenih u Klinici do kraja godine ostao nizak, ukupno 13 bolesnika.

Tablica 1.

Dijagnoza	Ambulantno pregledani			Hospitalizirani			Ukupno
	X	XI	XII	X	XI	XII	
Alergije	11	6	3				20
Angina streptococcica	28	49	62	8	5	7	159
Cat scratch disease	9	3	2		2	1	17
Catharrus febrilis respiratorius	165	153	184	7	11	10	530
Encephalitis				5	2	1	8
Enterocolitis acuta	436	368	418	53	35	40	1350
Enterovirosis	73	51	30	2	2	4	162
Erysipelas	10	8		13	14	14	59
Erythema chronicum migrans	4	7					11
Erythema infectiosum		1					1
Exanthema subitum	5	4	10	4	2		25
Febris cum exanthemate	22	28	35	2	4	2	93
Febris haemorrhagica cum sy. ren.					2		2
Gingivostomatitis aphthosa	5	9	10			1	25
Hepatitis acuta				2			2
Hepatitis acuta B			1	1	2	1	5
Hepatitis acuta C						1	1
Hepatitis acuta E				1			1
Herpes simplex	3	7	4				14
Herpes zoster	40	31	24	4	6	4	109
HIV/AIDS (novi u skrbi)	10	14	10				
HIV/AIDS	191	211	194				
Influenza		1	9		1	2	13
Intoxicatio alimentaria	2	2	2				6
Legionelosis				5	3	2	10
Leishmaniasis visceralis							0
Leptospirosis				1			1
Lues		1				1	2
Lymphadenitis	22	28	36	1	3	2	92
Malaria	1			2		3	6
Meningitis purulenta				14	7	7	28
Meningitis serosa				6	4	4	14
Meningoencephalitis	1			6	6	2	15
Norbus Ceutzfeld-Jakob					1	1	2
Mycetismus	1						1
Parasitosis	5	7	6	3	2	1	24
Parotitis epidemica							0
Pneumonia	51	41	45	48	48	52	285
Pneumonia interstitialis		2		1	1		4
Scabies	4	3					7
Scarlatina	10	38	44		4	1	97
Sepsis				84	71	44	199
Sepsis meningococcica				1	2		3
Sinusitis	24	18	11	1	1		55
Status febrilis	184	128	145	21	26	25	529
Sy Kawasaki				1	1		2
Sy mononucleosis	58	67	43	10	11	8	197
Sy pertussis	1		1	1			3
TBC pulmonum	1			1			2
TBC drugih lokalizacija				3	1		4
Tetanus				3			3
Uroinfectio	95	61	66	65	50	48	385
Varicella	24	35	56	1	5	5	126
Ostalo	759	736	779	94	89	78	2535
Ukupno	2054	1893	2026	475	424	372	7244

Epidemiološki izvještaj



Slika 1. Ukupan broj oboljelih od pneumonije liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević" u razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 31. prosinca 2015. godine

Figure 1. ??

Vladimira Lesnikar, dr. med., spec. epidemiolog

INFEKTOLOŠKI GLASNIK**Godišnji sadržaj
(Annual Contents) 2015**

	Broj	Str.		Broj	Str.
Barbić Lj., Vilibić-Čavlek T., Stevanović V., Savić V., Klo- bučar A., Pem-Novosel I., Santini M., Pandak N., Hađina S., Tabain I., Kučinar J., Petrović G., Madić J.: Pristup "Jedno zdravlje" – primjer pojave, praćenja i nadzora emergentnih i re-emergentnih arbovirusa u Republici Hrvatskoj ("One health" – detection and surveillance of emerging and re- emerging arboviruses in Croatia) (pregledni rad – review article)	2-3	53	Pandak N., Vilibić-Čavlek T., Barbić Lj., Santini M., Pem- Novosel I., Čabraja I., Miklaušić B., Kučinar J., Savić V., Stevanović V., Klobučar A.: Koliko i što znamo o infekciji uzrokovanoj virusom Zapadnog Nila? (How much and what do we know about the West Nile virus infection?) (pregledni rad – review paper)	2-3	61
Bilić B.: Kolistin stari lijek za liječenje novih multiplerezis- tentnih bakterija (Colistin: an old antibiotic for the treat- ment of new multidrug-resistant bacteria) (pregledni rad – review paper)	4	117	Payerl-Pal M., Debelec D.: Potrošnja antibiotika u Medi- murju (Antibiotic Consumption in Medimurje) (znanstveni rad – scientific paper)	4	97
Čabraja I., Pandak N., Križanović B., Šiško M., Miklaušić B., Lukenda A.: <i>Salmonella enteritidis</i> – uzročnik pneu- monije i empijama pleure u imunokompetentnog bolesnika (<i>Salmonella enteritidis</i> as a cause of pneumonia and pleural empyema in immunocompetent patient) (prikaz bolesnika – case report)	2-3	75	Penezić A., Gašparić M., Kolumbić-Lakoš A., Matrapazov- ski-Kukuruzović M., Kovačić D., Baršić B.: Effectiveness and safety of azithromycin in the treatment of upper respira- tory tract infections (Učinkovitost i sigurnost azitromicina u liječenju infekcija gornjeg dijela dišnog sustava) (scientific paper – znanstveni rad)	1	17
Dželalija B., Medić A., Pem Novosel I., Sablić S.: Zoonoze u Republici Hrvatskoj (Zoonoses in the Republic of Croatia) (stručni rad – professional paper)	2-3	45	Sabolić M., Milošević D., Roglić S.: Nozokomijalna sepsa uzrokovana bakterijom <i>Acinetobacter baumannii</i> u djevoj- čice s pneumokoknom pneumonijom i novootkrivenom au- toimunom bolešću (Nosocomial sepsis caused by <i>Acineto- bacter baumannii</i> in a child with pneumococcal pneumonia and newly discovered autoimmune disease) (prikaz bolesnika – case report)	4	135
Đaković Rode O.: Humana granulocitna anaplazmoza u Republici Hrvatskoj i nove spoznaje o anaplazmama i erli- hijama (Human granulocytic anaplasmosis in Croatia and new insights about anaplasma and ehrlichia species) (znanstveni rad – scientific paper)	1	5	Tambić Andrašević A., Gužvinec M., Bukovac A., Lucić S., Silvija Šoprek S.: Uspon i pad rezistentnih bakterija (The rise and fall of resistant bacteria) (znanstveni rad – scientific paper)	4	89
Kosalec I.: Dobrodošli u nadolazeće treće doba antimikrob- ne terapije (Welcome To the Emerging Third Era of Anti- microbial Therapy) (pregledni rad – review paper)	4	105	Vuković B., Petković D., Vuković I.: Guillain-Barréov sin- drom udružen s infekcijom virusom gripe A: prikaz boles- nice (Guillain-Barré syndrome associated with influenza A virus infection: a case report) (prikaz bolesnika – case report)	1	33
Markotić A., Kurolt I., Rukavina T., Cekinović Đ., Trošelj Vukić B.: Ebola virusna bolest – emergentna i re-emergent- na zarazna bolest (Ebola virus disease – emerging and re- emerging infectious disease) (pregledni rad – review article)	1	27	EPIDEMIOLOŠKA IZVJEŠĆA (Epidemiologic Reports)	1 2-3 4	39 82 141
Miklaušić B., Pandak N., Čabraja I., Šiško M.: Utjecaj kli- matskih elemenata na pojavnost leptospiroze u Brodsko- posavskoj županiji (The effects of climate elements on the incidence of leptospirosis in Brod – Posavina County) (znanstveni rad – scientific paper)	2-3	67	NOVOSTI U SPRJEČAVANJU, DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU INFektivNIH BOLESTI (News in prevention, diagnostics and treatment of infectious diseases)	1 2-3 4	37 79 139
Pal S.: Samoliječenje antibioticima – edukacijom do pre- vencije (Self-medication with antibiotics – through educa- tion to prevention) (pregledni rad – review paper)	4	129			

