

REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE NAJVAŽNIJIH BAKTERIJSKIH PATOGENA U DJEČJOJ DOBI

ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ*

Terapija akutnih infekcija je često empirijska, te je bitno poznavati zastupljenost rezistentnih izolata u vlastitoj sredini. Najčešće infekcije dječje dobi su infekcije dišnih putova od kojih su mnoge virusne etiologije. Usprkos tome infekcije dišnih putova su najčešća indikacija za propisivanje antibiotika. Među bakterijskim respiratornim patogenima zabrinjava nas rezistencija pneumokoka na penicilin i makrolide, streptokoka grupe A na makrolide te *H. influenzae* na amoksicilin. U Hrvatskoj je 2003. godine, 4% pneumokoka bilo visoko i 31% umjereno rezistentno na penicilin. U slučaju respiratornih infekcija umjereno rezistentni sojevi su još uvijek podložni terapiji penicilinom, ali se od visoko rezistentnih mogu razlučiti samo određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija. Rezistencija na makrolide u pneumokoka iznosi 30%, a u streptokoka grupe A 16%. Rezistencija *H. influenzae* na amoksicilin iznosi 9%. Najčešći uzročnik infekcija mokraćnih putova je *Escherichia coli* prirodno dobro osjetljiva na brojne antibiotike. Danas je, međutim, rezistencija *E. coli* na ampicilin 50%, na ko-trimoksazol 22%, na gentamicin 5%, udio sojeva koji produciraju beta-laktamaze proširenog spektra je 2%, a na karbapeneme još nije uočena rezistencija. Potrošnja antibiotika direktno utječe na širenje rezistencije na antibiotike među bakterijama te je neophodno antibiotike primjenjivati racionalno kako bi ih što dulje zadržali djelotvornima.

Deskriptori: REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE, INFEKCIJE DIŠNIH PUTOVA, INFEKCIJE MOKRAČNIH PUTOVA

UVOD

Infekcije predstavljaju najčešći uzrok posjete djeteta liječniku, a među njima najčešće su infekcije gornjih dišnih putova. Iako su infekcije gornjih dišnih putova najčešće virusne etiologije, ove infekcije predstavljaju najčešću indikaciju za propisivanje antibiotika u izvanbolničkoj sredini, osobito pedijatrijskoj praksi. Takva zlouporaba antibiotika dovela je do razvoja rezistencije na antibiotike među mnogim bakterijskim vrstama. Glavni uzročnici bakterijskih infekcija dišnog sustava *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A), *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* dugo su smatrani do-

bro osjetljivima na antibiotike, no zbog prevelike uporabe antibiotika rezistencija je u porastu i među ovim bakterijskim vrstama. *Escherichia coli*, glavni uzročnik infekcija mokraćnih putova, također je dugo smatrana bakterijom dobro osjetljivom na čitav niz antibiotika, što je empirijsku antibiotsku terapiju tih infekcija činilo jednostavnom. Danas, već i u izvanbolničkoj sredini susrećemo multiplorezistentne sojeve koji produciraju beta-laktamaze proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamases", ESBL). Salmonele, najčešći uzročnici težih dijarealnih bolesti, još su uvijek dobro osjetljive na antibiotike. Rezistencija na antibiotike uvelike kompromitira liječenje infekcijskih bolesti, s obzirom da je u akutnoj fazi bolesti uzročnik infekcije obično još nepoznat i antibiotici se najčešće primjenjuju empirijski. Empirijska terapija je usmjerena prema očekivanim uzročnicima, no danas, u obzir treba uzeti ne samo očekivane bakterijske vrste, nego i rasprostranjenost rezistencije na antibiotike u lokalnoj sredini.

REZISTENCIJA U RESPIRATORNIH PATOGENA

Streptococcus pneumoniae

Pneumokok je najčešći uzročnik bakterijskih infekcija dišnih putova. Smrtnost od bakterijskih pneumonija znatno je smanjena uvođenjem penicilina u kliničku praksu 1940-ih godina (1). Prvi izolati pneumokoka rezistentni na penicilin opisani su krajem 1960-ih godina u Australiji, a krajem 1970-ih opisuju se u Južnoj Afričkoj Republici izolati visoko rezistentni na penicilin i multiplo rezistentni na druge antibiotike (2-4). Danas je rezistencija pneumokoka na penicilin, ali i na druge grupe antibiotika uvelike rasprostranjena na mnogim kontinentima, pa i u Europi (5).

Rezistencija na penicilin posredovana je u pneumokoka promjenom ciljnjog mjesta. Ciljno mjesto za penicilin su tzv. penicilin vežući proteini ili prema engleskom "penicilin binding proteins" (PBP). Pneumokoki posjeduju šest takvih mole-

*Odjel za kliničku mikrobiologiju
Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević"

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.
Odjel za kliničku mikrobiologiju
Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska 8
E-mail: arjana.tambic@bfm.hr

kula: 1A, 1B, 2A, 2B, 2X i 3, a rezistentni sojevi imaju promijenjene PBP molekule koje pokazuju smanjeni afinitet za penicilin (6). Do promjene PBP molekula dolazi zbog izrazite sklonosti pneumokoka genetskoj transformaciji tj. ugrađivanju strane DNA iz okoline u svoj genom. Strana DNA potječe od viridans streptokoka s kojima pneumokoki dijele stanište na sluznici gornjih dišnih putova (1, 6). Kako do ugradnje strane DNA u genom pneumokoka dolazi malo po malo i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) penicilina rastu malo po malo, tako da većina sojeva pneumokoka ne prelazi iz kategorije osjetljivih u kategoriju rezistentnih odjednom, već prvo prolaze fazu umjerene rezistencije, sve dok MIK penicilina ne dostigne i graničnu, prema engleskom "break-point", koncentraciju za visoku rezistenciju.

Dobro osjetljivi sojevi pneumokoka pokazuju MIK penicilina $\leq 0,06$ mg/L, umjereno rezistentni 0,125-1,0 mg/L, a visoko rezistentni $\geq 2,0$ mg/L (7). Bitno je naglasiti da su umjereno rezistentni izolati još uvijek podložni terapiji penicilinom osim u slučajevima kada je infekcijom zahvaćen središnji živčani sustav (SZS). Postoje čak i prijedlozi da se "break-point" koncentracija penicilina za uzročnike infekcija izvan SZS pomakne sa 2,0 mg/L na 4,0 mg/L (8).

Rutinskim testiranjem osjetljivosti na antibiotike disk difuzijskom metodom mogu se, međutim, razlučiti samo pneumokoki *dobro osjetljivi* na penicilin od onih *smanjene osjetljivosti*, a među sojevima smanjene osjetljivosti *visoko rezistentni* izolati mogu se od *umjereno rezistentnih* razlučiti samo ako se određuje MIK penicilina (7). Kako većina laboratorija ne određuje MIK rutinski postoji opasnost predimenzioniranja problema rezistencije na penicilin u pneumokoka. Prema podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH 35% pneumokoka u Hrvatskoj pokazuje smanjenu osjetljivost, ali samo 4% pokazuje visoku rezistenciju na penicilin, što znači da samo 4% pneumokoka nije dostupno liječenju penicilinom u slučaju infekcije dišnih putova (9). Dodatno treba imati na umu da invazivni izolati pneumokoka (izolati iz hemokultura i likvora) rjeđe pokazuju rezistenciju na

penicilin negoli izolati iz uzoraka gornjih dišnih putova (10). To se dijelom objašnjava činjenicom da sojevi koji duže vrijeme koloniziraju sluznicu gornjih dišnih putova imaju veću mogućnost ugrađivanja strane DNA koja potječe od ostalih pripadnika fiziološke bakterijske flore. U Hrvatskoj je u posljednje četiri godine, koliko se izdvojeno prati rezistencija invazivnih izolata, registriran samo jedan na penicilin visoko rezistentan izolat pneumokoka (5).

Osim postupnog stjecanja rezistencije u pneumokoka je moguć i horizontalni prijenos gena koji kodiraju visoku rezistenciju na penicilin s rezistentnih sojeva na osjetljive. Još veće značenje ima geografsko širenje rezistentnih klonova koje je pospješeno velikom uporabom antibiotika (1, 11, 12). Rezistentni sojevi obično pripadaju ograničenom broju serotipova od kojih su 23F i 6B najčešći, a ti su serotipovi opisani i u našoj sredini (13-15). Rezistentni pneumokoki se češće nalaze u djece nego u odraslih, što se objašnjava većom mogućnošću izmjenjivanja bakterijske flore uslijed druženja u dječjim jaslama i vrtićima, te češćom primjenom antibiotika u toj dobi (10). Kako su rezistentni serotipovi uključeni u antipneumokokno cjepivo, smatra se da bi procjepljivanje djece ovim cjepivom moglo dovesti i do smanjenja rezistencije pneumokoka na penicilin.

Osjetljivost pneumokoka na druge beta-laktamske antibiotike može se također prosuditi samo određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija. Izolati koji pokazuju višu minimalnu inhibitornu koncentraciju za amoksicilin ili cefalosporine negoli za penicilin su izuzetno rijetki te se penicilin osjetljivi izolati mogu smatrati osjetljivima i na ove antibiotike. Zbog povoljnije farmakokinetike amoksicilina "break-point" koncentracija za visoku rezistenciju na amoksicilin iznosi 8,0 mg/L te velik broj pneumokoka umjereno rezistentnih na penicilin ulazi u kategoriju još uvijek dobro osjetljivih na amoksicilin (7). Ceftriakson najčešće pokazuje najniže MIK, iako su opisani rijetki izolati s MIK većom za ceftriakson nego za penicilin (16).

Rezistencija na makrolide opisana je i u streptokoka grupe A i u pneumokoka. Do rezistencije najčešće dolazi ili zbog promjene ciljnog mjesta na ribosomu ili zbog aktivnog izbacivanja antibiotika iz stanice tzv. "efflux" mehanizma (17-19). Promjenu (metilaciju) ciljnog mjesta na ribosomu kodiraju *erm* geni, a fenotipski se taj oblik rezistencije ispoljava visokom rezistencijom na sve makrolide, lincosamide i streptogramin B te se naziva *MLS_B tipom rezistencije*. Ovaj mehanizam rezistencije može biti prisutan kao konstitutivna ili inducibilna osobina.

Aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice kodirano je *mef* genima, a fenotipski se ispoljava rezistencijom samo na 14- i 15- članske makrolide te se naziva *M tipom rezistencije*. Pri M tipu rezistencije minimalne inhibitorne koncentracije za makrolide su samo umjereno povišene (MIK za eritromicin 1-32 mg/L), a očuvana je osjetljivost na klindamicin (20). U Hrvatskoj su na ograničenom broju sojeva pneumokoka dominantno opisani *ermB* geni te rjeđe *mefE* geni (15). Rjeđe, rezistencija može biti uzrokovana i nekim drugim mehanizmima kao što su mutacije 23S rRNA ili L4 proteina (21). U Hrvatskoj rezistencija pneumokoka na makrolide je u 2003. iznosila 30%, a na klindamicin 21% (9).

Rezistencija na druge grupe antibiotika se često opisuje udruženo s rezistencijom na penicilin. U Hrvatskoj je visoka rezistencija na ko-trimoksazol (45%) i tetracikline (23%), ali ne i na kloramfenikol (8%). Rezistencija na vankomicin u pneumokoka nije opisana, iako postoje izolati tolerantni na vankomicin (1). Iako u Hrvatskoj postoje klonovi pneumokoka rezistentnih na nove kinolone, rezistencija na ovu grupu antibiotika je još uvijek vrlo rijetka (22).

Beta-hemolitički streptokok grupe A

Rezistencija streptokoka grupe A na penicilin još nije opisana, te se do nedavno smatralo dovoljnim izdavat i nalaz streptokoka grupe A bez antibiograma. Zbog sve češće primjene makrolida u terapiji faringitisa nužno je, međutim, testirati izolate na osjetljivost prema makrolidima. Rezistencija na makrolide u streptokoka grupe A posredovana je

sličnim mehanizmima kao i u pneumokoka. U našoj sredini prevladava M tip rezistencije koji se očituje kao rezistencija na makrolide, ali ne i na klindamicin. U Hrvatskoj su u streptokoka grupe A opisani *ermB*, *ermA* i *mefA* geni (23). U 2003. uočen je porast rezistencije BHS-A na makrolide s 11% na 16% te na klindamicin s 3% na 9% (9).

Haemophilus influenzae

Prvi lijek izbora u liječenju respiratornih infekcija uzrokovanih *H. influenzae* je amoksicilin. Rezistencija na ampicilin uočena je početkom 1970-ih godina, prvo u Europi, a potom i u Americi. Mehanizam rezistencije zasniva se na produkciji plazmidski kodiranih beta-laktamaza. Inhibitori beta-laktamaza uspješno blokiraju djelovanje ovih beta-laktamaza, te velika većina sojeva *H. influenzae* pokazuje dobru osjetljivost na ko-amoksiklav. Izuzetak su sojevi u kojih je rezistencija posredovana promjenom ciljnog mjesta tj. PBP molekula. Takvi su sojevi rijetki, nazivaju se prema engleskom "beta-lactamase negative ampicillin resistant" (BLNAR) sojevima i u našoj sredini nisu još opisani. Čini se da je postotak rezistencije na ampicilin viši u Americi negoli u Europi (16).

Na području Hrvatske rezistencija na amoksicilin iznosi 9% (9). Stečena rezistencija na makrolide je u *H. influenzae* vrlo rijetka. Minimalne inhibitorne koncentracije azitromicina za većinu sojeva su ispod "break-point" koncentracije, u zoni osjetljivih sojeva, dok je distribucija minimalnih inhibitornih koncentracija eritromicina uglavnom u zoni intermedijarne rezistencije. S obzirom na farmakodinamske parametre upitna je, međutim, djelotvornost ovih antibiotika kod upale srednjeg uha i pri povoljnim *in vitro* nalazima.

Moraxella catarrhalis

Glavni mehanizam rezistencije u *M. catarrhalis* je produkcija beta-laktamaza koje razaraju penicilin i ampicilin (24). Osjetljivost na ko-amoksiklav, cefalosporine i makrolide je visoka (16).

REZISTENCIJA U ENTEROBAKTERIJA

Enterobakterije su najčešći uzročnici infekcija mokraćnih putova. U dječjoj dobi najčešće primjenjivani antibiotici u liječenju uroinfekcija su beta-laktamski antibiotici. Rezistencija na ovu grupu antibiotika odvija se u enterobakterija poglavito posredstvom beta-laktamaza, enzima koji razaraju beta-laktamske antibiotike. Već 1960-ih godina, odmah po uvođenju ampicilina, prvog beta-laktamaskog antibiotika s djelovanjem protiv gram-negativnih bakterija, uočeni su sojevi *E. coli* koji su producirali ampicilin razarajuće enzime, tada nazvane *beta-laktamazama širokog spektra* (25, 26). Ovi se enzimi nalaze na plazmidima i spremno su se proširili.

U Hrvatskoj 50% *E. coli* je danas rezistentno na ampicilin. Ove beta-laktamaze razaraju i cefalosporine I generacije, ali se 1980-ih godina činilo da smo pobijedili rezistenciju gram-negativnih bakterija uvođenjem cefalosporina III generacije na koje beta-laktamaze širokog spektra nisu djelovale. Mutacijom ovih beta-laktamaza nastale su, međutim, nove *beta-laktamaze proširenog spektra* (engl. "extended spectrum beta-laktamaze", ESBL) koje uništavaju sve beta-laktamske antibiotike osim karbapenema (25, 26).

U Hrvatskoj udio *E. coli* sojeva koji produciraju ESBL iznosi 2%, a velik broj njih izoliran je u djece dojenačke dobi, sugerirajući rodilišta kao moguće mjesto akviriranja rezistentnih sojeva. Postoji još niz drugih mehanizama rezistencije u enterobakterija, no u dječjoj populaciji najvažniji patogen je *E. coli*. U *E. coli* se ne mogu razviti inducibilne AmpC cefalosporinaze kao što se to događa u drugih enterobakterija, no postoji opasnost da *E. coli* prihvati tu osobinu preko plazmida te je to još jedan način na koji ove bakterije mogu uništiti djelotvornost cefalosporina III generacije (26). Kod nas su opisani prvi sojevi *E. coli* s takvim beta-laktamazama 2004., ali se oni za sada javljaju sporadično. Rezistencija na ko-trimoksazol iznosi 22%, na gentamicin 5%, a na karbapeneme još nije uočena rezistencija (9).

ZAKLJUČAK

Za razliku od drugih lijekova, primjena antibiotika utječe ne samo na osobu koja ga konzumira, već i na cijelu užu i širu zajednicu, s obzirom da se rezistentni sojevi nastali u flori čovjeka koji konzumira antibiotik, spremno šire i na druge ljude. Stoga, antibiotike treba primjenjivati razumno, u strogo indiciranim situacijama. Antibiotike treba po mogućnosti primjenjivati ciljano, prema antibiogramu, odabirući antibiotik što užeg spektra. Antibiotike treba primjenjivati u djelotvornim koncentracijama, što kraće, jer je dugotrajna izloženost niskim koncentracijama antibiotika idealna situacija za razvoj rezistencije među pripadnicima bogate fiziološke flore ljudskog organizma. Geni za rezistenciju lako prelaze sa saprofitne flore na patogenu, a i pripadnici saprofitne i kolonizirajuće flore u određenom trenutku mogu postati uzročnici infekcije. U slučaju da tijekom bolesti pokaže da se radi o infekciji virusne etiologije antibiotik treba odmah obustaviti, suprotno negdje prisutnim zabudama da jednom započetu antibiotsku terapiju treba uvijek završiti. Problem rezistencije najizraženiji je u bolnicama, poglavito intenzivnim jedinicama, gdje se susrećemo s karbapenem rezistentnim pseudomonasima, meticilin-rezistentnim stafilokokima i ostalim multiplo rezistentnim mikroorganizmima. U bolnicama se, međutim, troši svega 10% od ukupne potrošnje antibiotika, te je odgovornost za očuvanje djelotvornosti antibiotika uvelike i u rukama liječnika primarne zdravstvene zaštite. Edukativno treba djelovati i na opću populaciju, jer je poznato da pritisak i očekivanja pacijenata, naročito roditelja bolesne djece, uvelike utječu na učestalost propisivanja antibiotika.

LITERATURA

1. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus. Clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000; 117: 530-41.
2. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus (letter). *Lancet* 1967; 2: 264-5.
3. Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC. Streptococcus pneumoniae resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977; 2: 995-7.

4. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299: 735-40.
5. EARSS Annual Report 2003. Bilthoven: RIVM, 2004.
6. Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 2128-47.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2000). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Supplement M100-S10. NCCLS, Wayne, PA.
8. Bryan CS, Talwani R, Stinson S. Penicillin dosing for pneumococcal pneumonia. *Chest* 1997; 99: 289-99.
9. Tambić T, Tambić Andrašević A. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH. U: Tambić T, Tambić Andrašević A, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003.g. Zagreb: AMZH, 2004; 5-88.
10. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Lin G, et al. Variation in antimicrobial resistance of community isolates of Streptococcus pneumoniae by age, region, and disease (abstract C-16). In: Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, CA. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1998.
11. Doern GV, Bruggemann AB, Blocker M, et al. Clonal relationships among high-level penicillin resistant Streptococcus pneumoniae in the United States. *Clin Infect Dis* 1991; 164: 302-6.
12. Munoz R, Coffey TJ, Daniels M, et al. Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F Streptococcus pneumoniae. *J Infect Dis* 1991; 164: 302-6.
13. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: An overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77-83.
14. Tarasi A, Sterk-Kuzmanović N, Sieradzki K, Schoenwald S, Austrian R, Tomasz A. Penicillin-resistant and multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in a pediatric hospital in Zagreb, Croatia. *Microbial Drug Resistance* 1995; 1: 169-76.
15. Nagai K, Appelbaum PC, Davies TA, Kelly LM, Hoellman DB, Tambić Andrašević A, et al. Susceptibility to telithromycin and six other agents, and the incidence of L4 protein mutation in 992 Streptococcus pneumoniae from 10 central and eastern European centers. *Clin Infect Dis* (in the press).
16. Flemingham D, Gruenberg RN and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community acquired lower respiratory tract infections. *JAC* 2000; 45: 191-203.
17. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1267-72.
18. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 577-85.
19. Sutcliffe J, Tait-Karmadt A, Wondrack L. Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern by an efflux system. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1817-24.
20. Steigbigel NH. Macrolides and Clindamycin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 366-82.
21. Tait-Kamardat A, Davies T, Jacobs MR, et al. Mutation in 23S rRNA and L4 ribosomal protein account for resistance in pneumococcal strains selected in vitro by macrolide passage. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1894-99.
22. Pankuch GA, Bozdogan B, Nagai K, Tambić Andrašević A, Schoenwald S, Tambić T, Kalenić S, Pleško S, Tepeš N, Kotarski Z, Payerl Pal M, Appelbaum PC. Incidence, epidemiology and characteristics of quinolone-nonsusceptible S. pneumoniae in Croatia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2671-5. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 546-9.
23. Nagai K, Appelbaum PC, Davies TA, Kelly LM, Hoellman DB, Tambić Andrašević A, et al. Susceptibility of telithromycin against 1011 Streptococcus pyogenes isolated from 10 Central and Eastern European countries. *Clin Infect Dis Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 546-9.
24. Doern GV, Bruggemann AB, Pierce G, Hogan T, Holley HP, Rauch A. Prevalence of antimicrobial resistance among 723 outpatient clinical isolates of Moraxella catarrhalis in the United States in 1994 and 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2884-6.
25. Livermore DM. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (supl. D): 25-41.
26. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol* 1995; 8: 557-84.

Summary

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MOST COMMON CHILDHOOD BACTERIAL PATHOGENS

A. Tambić Andrašević

As antibiotic therapy in acute infection is usually empiric it is important to be familiar with local antibiotic resistance rates in most common bacterial pathogens. Respiratory tract infections are the most common childhood infections. In spite of usually viral origin of these infections they are the most common reason for antibiotic prescribing. Penicillin and macrolide resistance in pneumococci, macrolide resistance in group A streptococci and amoxicillin resistance in H. influenzae are the most common resistance problems. Croatian resistance data for 2003 show that 4% pneumococci were highly and 31% moderately resistant to penicillin. In respiratory tract infections moderately resistant pneumococci can still be successfully treated with penicillin but are distinguishable from highly resistant strains only through determination of minimal inhibitory concentrations. Macrolide resistance is 30% in pneumococci, and 16% in group A streptococci. Amoxicillin resistance in H. influenzae is 9%. The most common urinary tract pathogen is Escherichia coli. This organism is intrinsically sensitive to many antibiotics, but acquired resistance is becoming more common. Resistance rates in E. coli are as follows: ampicillin 50%, co-trimoxazole 22%, gentamicin 5%, strains producing expanded spectrum beta-lactamase 2%. Resistance to carbapenems has not yet been detected. Antibiotic consumption directly influences the spread of antibiotic resistance. We should, therefore, use antibiotics rationally and with great care.

Descriptors: ANTIBIOTIC RESISTANCE, RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, URINARY TRACT INFECTIONS