

SUMAMED®

20 godina ponosa i povjerenja

AZITHROMYCIN

20 Years of Pride and Trust

## Dvadeset godina primjene azitromicina – osjetljivost najvažnijih uzročnika

### *Twenty Years of Azithromycin – Sensitivity of Major Pathogens*

**Arjana Tambić Andrašević**

Odjel za kliničku mikrobiologiju

Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Infekcije uzrokovane pneumokokima i beta-hemolitičkim streptokokom A (BHS-A) vrlo su česte infekcije pri kojima su makrolidi često dragocjen izbor liječenja. Osnovna dva načina na koja mikroorganizmi stječu otpornost na makrolide jesu promjene ciljnog mjesta posredovane *erm*-genima, što dovodi do rezistencije na sve makrolide, linkozamide i streptogramin B (MLS<sub>B</sub>-tip rezistencije) i aktivni efluks, što je kodirano *mef*-genima i dovodi do rezistencije na 14 i 15-članske makrolide, ali ne i linkozamide i streptogramine (M-tip rezistencije). Stope rezistencije na makrolide različito su dobro dokumentirane u različitim regijama u svijetu. U SAD-u je rezistencija invazivnih pneumokoka na makrolide viša od 20%, a u Europi prosječno 16% s velikim oscilacijama među zemljama. U Hrvatskoj pneumokoki pokazuju MLSB-tip rezistencije, otpornost invazivnih sojeva kreće se oko 15%, a u dječjoj populaciji 34%. BHS-A u SAD-u pokazuje rezistenciju na makrolide < 10%, u južnim zemljama Europe > 20%, a u Hrvatskoj u posljednjem desetljeću između 10% i 15%.

**Cljučne riječi:** streptokok grupe A, pneumokok, rezistencija na makrolide

**Summary** Pneumococci and group A streptococci (GAS) frequently cause serious infections in which macrolides represent valuable treatment options. Two main macrolide resistance mechanisms include altered target site, which is mediated by *erm* genes and leads to resistance to all macrolides, linkosamides and streptogramin B (MLS<sub>B</sub> type of resistance), and active efflux, which is coded by *mef* genes and leads to resistance to 14 and 15-membered macrolides only (M type of resistance). Macrolide resistance rates are reported throughout the world with different reliability. In the USA, macrolide resistance in invasive pneumococci is higher than 20% and average resistance in Europe is 16% with great variability among different countries. In Croatia, MLS<sub>B</sub> type of resistance is more prevalent in pneumococci and resistance rates in invasive isolates are around 15% in general population and 34% in children. Macrolide resistance of GAS in the USA is <10%, in southern European countries >20%, and in Croatia between 10% and 15% in the last decade.

**Key words:** Group A streptococcus, pneumococcus, macrolide resistance

Antibiotska terapija infekcija dišnih putova obično je empirijska i rukovodena očekivanim uzročnicima i njihovom očekivanom osjetljivošću na antibiotike. Penicilin i makrolidi osnova su prve linije antibiotske terapije pri respiratornim infekcijama, s obzirom na njihov uski spektar usmjeren na beta-hemolitički streptokok grupe A i pneumokoke, a u slučaju makrolida i na mikoplazme i klamidije. Do prvih izvješća o multiplo rezistentnim pneumokokima u Južnoafričkoj Republici (1, 2) krajem 1970-ih, pneumokoki su smatrani odlično osjetljivima na antibiotike. Sporadične članke o rijetkim rezistentnim sojevima pneumokoka zamijenile su danas studije o proširenosti rezistencije ovih uzročnika u raznim krajevima svijeta. U ovom članku raspraviti će se otpornost pneumokoka i beta-hemolitičkog streptokoka grupe A na azitromicin u Hrvatskoj i svijetu, 20 godina nakon njegova uvođenja u kliničku praksu.

### *Način i spektar djelovanja makrolida*

Makrolidi se dijele u strukturalne grupe prema broju ugljikovih atoma uključenih u laktonski prsten. Eritromicin i njegov polusintetski derivat klaritromicin sadržavaju 14-članski laktonski prsten, dok azitromicin, sintetski derivat eritromicina, azalid, sadržava 15-članski laktonski prsten. U 16-članske makrolide ubrajaju se spiramicin i josamicin.

Djelovanje makrolida zasniva se na njihovu ometanju sinteze proteina u bakterijskim stanicama. Makrolidi se vežu za centar peptidil transferaze na 23S RNK-komponenti 50S ribosomske podjedinice bakterija i stimuliraju disocijaciju peptidil-tRNK, što dovodi do otpuštanja polipepti-

da prije negoli je sintetiziran cijeli protein (3). Dodatno makrolidi ometaju i sastavljanje ribosoma vežući se na ribosomski protein L4 i sprječavajući tako njegovo vezanje na 23S rRNK (4).

Makrolidi su visoko djelotvorni na gram-pozitivne bakterije, dok većina gram-negativnih bakterija pokazuje prirodenu otpornost na makrolide zbog nepropusnosti vanjske stanične membrane za ove antibiotike (5) te zbog prisutnosti efluksnih pumpi (6). Osim gram-pozitivnih bakterija i gram-negativnih koka osjetljivost na makrolide pokazuju i *Bordetella* spp., *Legionella* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori* te klamidije i mikoplazme.

## Mehanizmi otpornosti na makrolidne antibiotike

Osnovni mehanizmi stečene otpornosti bakterija na makrolide i azalide uključuju promjene ciljnog mjesta na ribosomu i aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice posredovanjem efluksnih pumpi (7, 8).

### Promjene ciljnog mjesta

Do promjene ciljnog mjesta dolazi najčešće zbog metilacije adenina u V-domeni 23S rRNK. Do metilacije dolazi posredstvom enzima metilaza koje kodiraju geni *erm* (engl. "erythromycin resistance methylase") (3, 5, 7, 8). U streptokoka i enterokoka najčešći *erm*-geni su *erm* (B) i *erm* (TR), dok su u stafilokoka najčešći *erm* (A) i *erm* (C). Ekspresija *erm*-gena može biti konstitutivna i inducibilna (9). Mutacije u regulatornim genima koji kontroliraju ekspresiju *erm* (B), *erm* (A) i *erm* (C) gena dovode do konstitutivne ekspresije *erm*-gena zbog čega dolazi do otpornosti na sve makrolide, linkozamide i streptogramin B, što se naziva MLS<sub>B</sub>-tipom rezistencije. U slučaju inducibilne ekspresije *erm*-gena, 14 i 15-članski makrolidi djeluju kao jaki induktori ekspresije, što će se očitovati kao rezistencija na 14 i 15-članske makrolide, ali ne i na 16-članske makrolide i linkozamide (3). U sojeva s *erm* (TR) genima stupanj rezistencije na makrolide je niži, a nakon indukcije eritromicinom dolazi do povišenja minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) samo za klindamicin (3).

Osim posredstvom enzima metilaza do promjene ciljnog mjesta može doći i zbog mutacija koje dovode do strukturnih promjena ciljnog mjesta na 23S rRNK ili na ribosomskim proteinima L4 i L22 (3). Bakterijske se vrste međusobno razlikuju po broju operona koji kodiraju 23S rRNK i po broju kopija operona koji je mutirao. Bakterije koje imaju malo kopija mutiranog operona, poput mikobakterija i *H. pylori*, lakše steknu rezistenciju zbog mutacije (3, 10, 11). Promjene u ribosomskom proteinu L4 sprječavaju vezanje makrolida na ribosom, a promjene u ribosomskom proteinu L22 neutraliziraju učinak vezanja makrolida (12).

## Efluksni mehanizmi

Dok je aktivno izbacivanje mnogih vrsta antibiotika dosta rašireno među gram-negativnim bakterijama kao prirodni mehanizam rezistencije na određene antibiotike, u gram-pozitivnih bakterija efluksni je mehanizam obično stečeni oblik rezistencije. U stafilokoka efluksna pumpa kodirana *msrA*-genima uvjetuje rezistenciju na makrolide i streptogramin (13). U BHS-A i pneumokoka mehanizam pumpe kodiran *mefA* i *mefE*-genima uvjetuje rezistenciju na 14 i 15-članske makrolide, ali ne i linkozamide i streptogramine (M-tip rezistencije). Kod ovakvog mehanizma stupanj rezistencije je niži (obično < 16 mcg/mL), pa se pretpostavlja mogućnost da kod ovakvih sojeva klaritromicin i azitromicin mogu biti klinički djelotvorni usprkos *in vitro* rezistenciji. Farmakokinetске i farmakodinamske studije, ipak, pokazuju da bi sojevi, na koje makrolidi imaju klinički učinak, morali imati MIK ≤ 0,5 µg/mL što ne zadovoljavaju sojevi s efluksnim mehanizmom rezistencije (14, 15).

Većina izolata *Haemophilus influenzae* posjeduje efluksni mehanizam za makrolide (16) i pokazuje intermedijarnu osjetljivost na makrolide (17). Visoka rezistencija na makrolide u *H. influenzae* je rijetka, a nastaje zbog promjena u 23S rRNK ili ribosomskim proteinima (3).

## Raširenost pneumokoka rezistentnih na makrolide

Pneumokok je najčešći bakterijski uzročnik infekcija dišnih putova. Klinički spektar pneumokoknih infekcija kreće se od infekcija gornjih dišnih putova (otitisa, sinusitisa) do pneumonija, bakteremija i meningitisa. Procjenjuje se da od pneumokone infekcije godišnje umire oko 3 milijuna ljudi (18). Najbitniji čimbenik virulencije u pneumokoka je kapsula koja omogućuje izbjegavanje imunskog odgovora domaćina. Kapsula je ujedno i nositelj antigenih osobina po kojima se pneumokoki dijele u više od 90 serotipova. S obzirom na to da invazivne pneumokokne bolesti uzrokuje samo ograničen broj serotipova, cijepljenje pneumokoknim vakcinama znači privlačnu mogućnost reduciranja ovih infekcija. Sojevi pneumokoka rezistentni na antibiotike također pripadaju ograničenom broju serotipova te se smatra da bi procjepljivanje pneumokoknim cjeplivom moglo utjecati na povratak osjetljivosti pneumokoka na antibiotike. Rezistencija pneumokoka na antibiotike najviše je izražena u sojeva izoliranih u bolesnika dječje i starije dobne skupine. Ove skupine pokazuju i specifičnu raspodjelu serotipova (19).

## Rezistencija pneumokoka na makrolide u svijetu

Postojanje pouzdanih podataka o stopama otpornosti na pojedine antibiotike postalo je imperativ za planiranje uspješne empirijske terapije i akcija usmjerenih na kontrolu širenja rezistentnih sojeva. Zato su 1990-ih godina pokrenuti mnogi nacionalni i internacionalni programi za

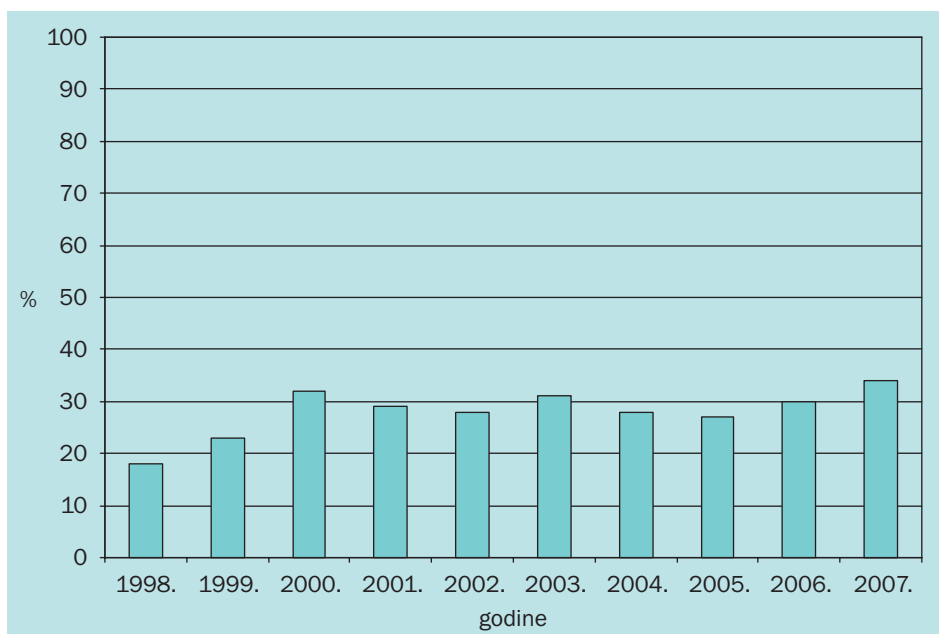
praćenje rezistencije bakterija na antibiotike i podaci o rezistenciji su lako dostupni za veći dio Europe, Sjeverne i Južne Amerike. Podaci su za mnoga područja (Centralna Amerika, Afrika, Azija, Istočna Europa), međutim, oskudni. Na području Sjeverne Amerike učestalost pneumokoka smanjene osjetljivosti na penicilin počela je rasti tijekom 1990-ih. Paralelno s rezistencijom na penicilin rasla je i rezistencija na makrolide. U Kanadi je rezistencija pneumokoka na makrolide narasla od < 3% početkom 1990-ih na 11% 2000. godine (20, 21). Slična je situacija bila i u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), nakon niskih stopa rezistencije tijekom 1980-ih u 2000. godini bilježi se 34% izolata smanjene osjetljivosti na penicilin i 25% rezistentnih na makrolide (22). 2007. godine u SAD-u je među invazivnim pneumokokima zabilježeno 25% sojeva smanjene osjetljivosti na penicilin i 23% rezistentnih na makrolide (23). Prema podacima PROTEKT studije iz 2000. godine smanjena osjetljivost, pa i visoka rezistencija na penicilin je u Brazilu i Argentini viša od rezistencije na makrolide (< 10%) (24).

Među brojnim internacionalnim studijama praćenja rezistencije na antibiotike na području Europe najsveobuhvatnijim se pokazao program European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) koji je organiziran kao internacionalna mreža nacionalnih mreža za praćenje rezistencije. EARSS kontinuirano prikuplja podatke o rezistenciji invazivnih pneumokoka od 1999. godine, a tijekom 2007. godine u praćenju je sudjelovalo više od 900 mikrobioloških laboratorija koji vrše dijagnostiku za više od 1.400 bolnica iz 31 europske zemlje (18). Prema podacima EARSS-a za cijelu Europu u 2007. godini 10% invazivnih pneumokoka pokazivalo je smanjenu osjetljivost na penicilin, a 16% rezistenciju na makrolide s tim da raspodjela rezistentnih sojeva jako varira od zemlje do zemlje. U većini sjevernih zemalja smanjena osjetljivost na penicilin manja je od 5%, dok je u većini južnih zemalja viša od 25%.

Rezistencija na makrolide manja je od 5% samo u Estoniji i Latviji, a u Finskoj, Francuskoj, Mađarskoj, Italiji i na Cipru veća je od 25%. Istodobna rezistencija na penicilin i makrolide je u 13 od 29 zemalja ispod 5%. Najviše stope dvojnje rezistencije zabilježene su na Cipru (20%) i u Francuskoj (29%). U zemljama s visokim stopama rezistencije i na penicilin i na makrolide Francuskoj, Španjolskoj, Belgiji uočava se trend pada rezistencije na obje grupe antibiotika u zadnjih pet godina.

## Rezistencija pneumokoka na makrolide u Hrvatskoj

Prema podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH u 1998. godini smanjena osjetljivost pneumokoka na penicilin iznosila je 32%, a na makrolide 18% (25). Do 2000. godine rezistencija na makrolide u Hrvatskoj skočila je na 32% (26) i od tada ne pokazuje veće oscilacije od godine do godine (slika 1). 2007. godine smanjena osjetljivost pneumokoka na penicilin iznosila je 26% (23% intermedijarna osjetljivost i 3% visoka rezistencija), a rezistencija na makrolide iznosila je 34% (27). Većina izolata rezistentnih na makrolide pokazuje MLS<sub>B</sub>-tip rezistencije, što odgovara nalazu *ermB*-gena u 85% pneumokoka rezistentnih na makrolide u Hrvatskoj (28). Ni rezistencija na makrolide u invazivnih pneumokoka ne pokazuje veće oscilacije zadnjih godina, 2001. godine je iznosila 15%, a 2006. godine 16% (18). Slične postotke pokazuju invazivni pneumokoki i za smanjenu osjetljivost na penicilin, s tim da se invazivni izolati visoko rezistentni na penicilin još uvijek javljaju sporadično i s rubno povišenim minimalnim inhibitornim koncentracijama. Među invazivnim pneumokokima izoliranim u Klinici za infektivne bolesti tijekom 2008. godine, 26% je rezistentno na makrolide, 22% pokazuje smanjenu osjetljivost na penicilin, a 16% dvojni



Slika 1. *S. pneumoniae* – otpornost na azitromicin u Hrvatskoj, 1998.-2007. godine

Izvor: Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

rezistenciju na obje grupe antibiotika. U dječjoj populaciji rezistencija invazivnih pneumokoka na makrolide viša je i iznosi 34% (29). Većina invazivnih pneumokoka u dječjoj populaciji pripada serotipovima 14, 6B, 18C i 23F, a sedmerovalentno cjepivo pokriva 85% sojeva smanjene osjetljivosti na penicilin i 80% sojeva rezistentnih na makrolide izoliranih u djece u Hrvatskoj (29).

## Raširenost beta-hemolitičkih streptokoka grupe A rezistentnih na makrolide

Beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) najčešći je uzročnik bakterijske upale grla. Od posebnog su interesa invazivne streptokokne infekcije koje mogu ugrožavati život, ali su relativno rijetke i obično im ne prethodi streptokokna upala grla. Iako je i streptokokna upala grla samograničavajućeg tijeka, uporaba antibiotika se preporučuje radi brzog smanjenja tegoba kod teških kliničkih slika. Otpornost BHS-A na penicilin još nije opisana i penicilin je prvi lijek izbora za bakterijsku grlobolju. Dragocjenu alternativu za pacijente alergične na penicilin predstavlja terapija makrolidima (30). Otpornost BHS-A na makrolide opisana je prvi put 1958. godine u Velikoj Britaniji (24), a do danas je opisana s različitim stopama u većini regija u svijetu.

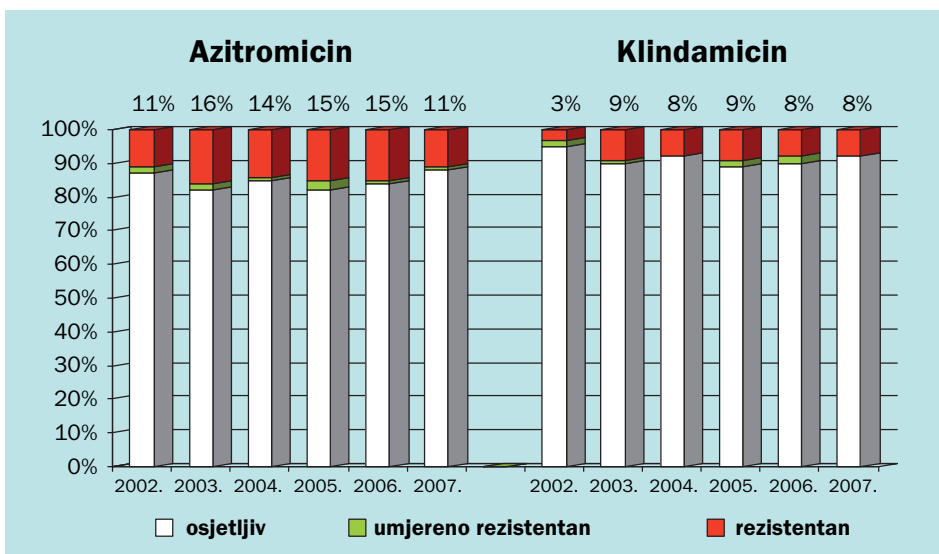
## Rezistencija BHS-A na makrolide u svijetu

Do 1990-ih rezistencija na makrolide u SAD-u i Kanadi bila je vrlo niska (24). Tijekom zimske sezone 2004. / 2005. u multicentričnoj studiji u dječjoj populaciji u SAD-u i Kanadi otpornost BHS-A na makrolide iznosila je 8,4% u SAD-u i 12,5% u Kanadi (31). Najčešći tipovi u SAD-u su bili *emm75* i *emm12*, dok su u Kanadi prevladavali *emm28*, *emm11*, *emm22* i *emm4*. U Kanadi je dominirao MLS<sub>B</sub>-tip rezistencije posredovan *erm*-genima (76%), dok su u SAD-u dominirali sojevi s *mef*-genima i M-tipom rezistencije (79%). I podaci Children's Hospital of Pittsburgh pokazuju sličnu stopu rezistencije na makrolide (9,6%) te potvrđuju dominaciju M-tipa rezistencije (32).

Rezistencija BHS-A na makrolide općenito je viša u zemljama Južne Europe negoli u zemljama Sjeverne Europe (24). U Italiji je do naglog porasta rezistencije na makrolide došlo tijekom 1990-ih godina (33). U Finskoj je 1990-ih dobro dokumentiran porast rezistencije na makrolide (veći od 20%) koji se uspio suzbiti smanjenjem uporabe ove grupe antibiotika (34). Danas rezistencija BHS-A na makrolide u Finskoj iznosi < 5% (35). U Francuskoj je u dječjoj populaciji rezistencija BHS-A na makrolide iznosila 22,4% s tim da je 69% rezistentnih izolata posjedovalo *ermB*-gen, 4% *ermA*-gen, a 26% *mefA*-gen (36). Mehanizmi rezistencije i fenotipsko izražavanje rezistencije na makrolide se razlikuju od države do države. U Italiji i Portugalu prevladava MLS<sub>B</sub>-tip rezistencije posredovan *erm*-genima, dok M-tip rezistencije, posredovan *mefA*-genima, prevladava u Španjolskoj (24).

## Rezistencija BHS-A na makrolide u Hrvatskoj

U Hrvatskoj je otpornost BHS-A na makrolide početkom 2000-ih neznatno prelazila 10%, a otpornost na klindamicin bila je vrlo niska (37, 38), sugerirajući rasprostranjenost efluksnog mehanizma rezistencije ili inducibilne *erm*-rezistencije. U kolekciji od 100 BHS-A-sojeva iz Hrvatske pokazalo se da među rezistentnim izolatima prevladavaju sojevi s *ermB* (33%) i *ermA* (33%) genima, dok je 28% izolata posjedovalo *mefA*-gen (39). Jedan izolat je pokazivao otpornost na azitromicin i klindamicin, ali osjetljivost na eritromicin nije posjedovao ni jedan od *erm* ili *mef*-gena, već je posjedovao mutaciju u V-regiji 23S rRNK (40). Slične mutacije su do tada bile opisane u pneumokoka, ali ne i u BHS-A. Sojevi s ovim rijetkim mehanizmom rezistencije se nakon toga nisu javljali sa značajnijom učestalošću. Od 2003. godine uočen je porast otpornosti na makrolide s otprilike 11%-12% na 15%-16%, ali i još značajniji porast otpornosti na klindamicin s 3%-4% na 8% do 9% sugerirajući da je inducibilnu rezistenciju i efluksni mehanizam rezistencije zamijenila konstitutivna rezistencija MLS<sub>B</sub>-tipa



Slika 2. Beta-hemolitički streptokok grupe A – otpornost na azitromicin i klindamicin u Hrvatskoj, 2002.–2007. godine

Izvor: Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

(slika 2). U 2007. godini rezistencija na makrolide je ponovno 11%, ali rezistencija na klindamicin je ostala 8% (27).

## Zaključak

Otpornost respiratornih patogena na makrolide se u svijetu značajnije počela razvijati tijekom 1990-ih godina, osobito u pneumokoka. U Hrvatskoj su stope otpornosti na makrolide tijekom zadnjeg desetljeća bez većih oscilacija,

no u BHS-A smo svjedočili promjeni M-tipa u MLS<sub>B</sub>-tip rezistencije. Zemlje zapadne Europe, koje su bile među visokim potrošačima antibiotika, Francuska, Španjolska, Belgija, pokazale su da je kontinuiranim naporima za racionalizaciju uporabe antibiotika moguće dovesti do pada otpornosti i povratka osjetljivosti tipičnih izvanbolničkih patogena, kao što je to pneumokok. Napori za racionalizaciju uporabe antibiotika uključuju kontinuiranu edukaciju liječnika, ali i provođenje javnih kampanja i edukacije građana.

## Literatura

- APPELBAUM PC, BHAMJEE A, SCRAGG JN, HALLETT AF, BOWEN AJ, COOPER RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977; 2: 995-7.
- JACOBS MR, KOORNHOF HJ, ROBINS-BROWNE RM i sur. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299: 735-40.
- BOZDOGAN B, APPELBAUM PC. Macrolide resistance in streptococci and *Haemophilus influenzae*. *Clin Lab Med* 2004;24:455-75.
- CHITTUM HS, CHAMPNEY WS. Erythromycin inhibits the assembly of the large ribosomal subunit in growing *Escherichia coli* cells. *Curr Microbiol* 1995;30:273-9.
- LECLERCQ R, COURVALIN P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1273-6.
- ELKINS CA, NIKAIDO H. 3D structure of AcrB: the archetypal multidrug efflux transporter of *Escherichia coli* likely captures substrates from periplasm. *Drug Resist Updat* 2003;6:9-13.
- SIVAPALASINGAM S, STEIGBIGEL NH. Macrolides and clindamycin. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 396-417.
- SHORTRIDGE VD, DOERN GV, BRUEGGEMANN AB, BEYER JM, FLAMM RK. Prevalence of macrolide resistance mechanisms in *Streptococcus pneumoniae* isolates from a multicenter antibiotic resistance surveillance study conducted in the United States in 1994-1995. *Clin Infect Dis* 1999 Nov;29(5):1186-8.
- WEISBLUM B, SIDDIKOL C, LAI CJ AND DEMOHN V. Erythromycin-inducible resistance in *Staphylococcus aureus*: requirement for induction. *J Bacteriol* 1971;106:835-47.
- VERSALOVIC J, SHORTRIDGE D, KIBLER K i sur. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:477-80.
- MEIER A, KIRSCHNER P, SPRINGER B i sur. Identification of mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:3881-4.
- GABASHVILI IS, GREGORY ST, VALLE M i sur. The polypeptide tunnel system in the ribosome and its gating in erythromycin resistance mutants of L4 and L22. *Mol Cell* 2001;8:181-8.
- ROSS JI, EADY EA, COVE JH, CUNLIFFE WJ, BAUMBERG S AND WOOTON JC. Inducible erythromycin resistance in staphylococci is encoded by a member of the ATP binding transport super-gene family. *Mol Microbiol* 1990;4:1207-14.
- KLUGMAN KP, LONKS JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Inf Dis* 2005;11:802-7.
- JACOBS MR. *In vivo* veritas: *in vitro* macrolide resistance in systemic *Streptococcus pneumoniae* infections does result in clinical failure. *Clin Infect Dis* 2002;35:565-9.
- PERIC M, BOZDOGAN B, JACOBS MR, APPELBAUM PC. Effects of an efflux mechanism and ribosomal mutations on macrolide susceptibility of *Haemophilus influenzae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1017-22.
- EUCAST Clinical breakpoints 2008. [www.escmid.org/research\\_projects/eucast/clinical\\_breakpoints](http://www.escmid.org/research_projects/eucast/clinical_breakpoints)
- EARSS Annual Report 2007. [www.rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/earss)
- HAUSDORFF WP, BRYANT J, PARADISO PR, SIBER GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000;30:122-40.

20. SIMOR AE, LOUIE M, LOW DE. Canadian national survey of prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Canadian Bacterial Surveillance Network. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2190-3.
21. LOW DE, DE AZAVEDO J, WEISS CA i sur. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 2000. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1295-301.
22. DOERN GV, HEILMAN KP, HUYNH HK, RHOMBERG PR, COFFMAN SL, BRUEGGEMANN AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1721-9.
23. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report 2007. www.cdc.gov
24. FELMINGHAM D, FELDMAN C, HRYNIEWITZ W i sur. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2002;8:12-42.
25. TAMBIĆ T, TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A. Rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 1998. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 1999.
26. TAMBIĆ T, TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A. Rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2000. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2001.
27. TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A, TAMBIĆ T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2007. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2008:9-96.
28. NAGAI K, APPELBAUM PC, DAVIES TA i sur. Susceptibilities to telithromycin and six other agents and the prevalence of macrolide resistance due to L4 ribosomal protein mutation among 992 Pneumococci from 10 Central and Eastern European Countries. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 371-7.
29. GUŽVINEC M, TEŠOVIĆ G, TAMBIĆ-ANDRAŠEVIĆ A, ŽIDOVEC-LEPEJ S, TROŠELJ VUKIĆ B, BEGOVAC J. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Croatian children. Med Sci Monit, 2008; 14: PH59-64.
30. TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A, BAUDOIN T, VUKELIĆ D i sur. ISKRA smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup - hrvatske nacionalne smjernice. http://iskra.bfm.hr
31. TANZ RR, SHULMAN ST, SHORTRIDGE VD i sur. Macrolide resistance among pediatric pharyngeal Group A streptococci is high in Canada and increasing in the US. International Congress Series 2006;1289:95-8.
32. GREEN M, MARTIN JM, KAREN A. BARBADORA i sur. Reemergence of Macrolide Resistance in Pharyngeal Isolates of Group A Streptococci in Southwestern Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:473-6.
33. CORNAGLIA G, LIGOZZI M, MAZZARIOL A, VALENTINI M, OREFICI G, FONTANA R. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance, Rapid Increase of Resistance to Erythromycin and Clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy, 1993-1995. Emerg Infect Dis 1996;2 :339-42.
34. SEPPALA H, KLAUKKA T, VUOPIO-VARKILA J i sur. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. N Engl J Med 1997; 337:441-6.
35. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe) http://www.kti.fi/portal/english/projects/fire
36. BINGEN E, BIDET P, MIHAILA-AMROUCHE L i sur. Emergence of Macrolide-Resistant *Streptococcus pyogenes* Strains in French Children. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3559-62.
37. TAMBIĆ T, TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A. Rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2000. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2001.
38. TAMBIĆ T, TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A. Rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2001. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2002.
39. NAGAI K, APPELBAUM PC, DAVIES TA i sur. Susceptibility to telithromycin in 1011 *Streptococcus pyogenes* isolates from 10 Central and Eastern European countries. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 546-9.
40. MALBRUNY B, NAGAI K, COQUEMONT M i sur. Resistance to macrolides in clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* due to ribosomal mutations. J Antimicrob Ther (JAC), 2002;49:935-9.

**Adresa za dopisivanje / Corresponding Address**

Prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.  
 Odjel za kliničku mikrobiologiju  
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
 10000 Zagreb, Mirogojska c. 8  
 e-mail: arjana.tambic@bfm.hr

**Primljeno / Received**

10. 3. 2009.  
 March 10, 2009

**Prihvaćeno / Accepted**

14. 3. 2009.  
 March 14, 2009