

# SMJERNICE ZA PREVENCIJU, KONTROLU I LIJEČENJE INFEKCIJA KOJE UZROKUJE METICILIN-REZISTENTNI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)

## Izmjena i dopuna poglavlja 7.0.: Liječenje bolesnika s MRSA – infekcijom

### GUIDELINES FOR PREVENTION, CONTROL AND TREATMENT OF INFECTIONS CAUSED BY METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA): Changes and updates of chapter 7.0: Treatment of patients with MRSA infection

SMILJA KALENIĆ, MARINA PAYERL PAL, VERA VLAHOVIĆ PALČEVSKI, JASMINKA HORVATIĆ,  
TOMISLAV MEŠTROVIĆ, BRUNO BARŠIĆ, VALERIJA STAMENIĆ, IVAN BURCAR, ANĐELKO KORUŠIĆ,  
MARINKO VUČIĆ, ROK ČIVLJAK, MARIN STANČIĆ, ANA BUDIMIR\*

**Deskriptori:** Stafilokokne infekcije – farmakoterapija, prevencija i kontrola; Meticilin-rezistentni staphylococcus aureus – djelovanje lijeka; Antimikrobni lijekovi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) važan je bolnički patogen u cijelome svijetu, pa i u Republici Hrvatskoj. Stoga se pristupilo izradi smjernica, kojih je svrha smanjiti broj bolesnika inficiranih/koloniziranih sojevima MRSE u zdravstvenim ustanovama i domovima za starije i nemoćne osobe u Republici Hrvatskoj te na taj način smanjiti morbiditet i mortalitet koji uzrokuje ova bakterija. Interdisciplinarni tim stručnjaka načinio je Smjernice, koristeći se internacionalnim publikacijama i smjernicama koje govore o prevenciji i kontroli MRSE, te liječenju i laboratorijskoj dijagnostici MRSE. Snaga preporuka određena je metodologijom CDC/HICPAC, a kategorizirane su na temelju postojećih znanstvenih podataka, teoretske logične podloge, primjenjivosti i ekonomskog utjecaja. Nakon široke rasprave u stručnim društvima Smjernice su prihvaćene. Nakon toga došlo je do određenih izmjena u mogućnostima liječenja infekcija koje uzrokuje MRSA u Republici Hrvatskoj te je poglavlje 7.0. Liječenje bolesnika s infekcijama koje uzrokuje MRSA izmijenjeno i nadopunjeno prema novim mogućnostima liječenja. Preostali dio Smjernica zasada nije izmijenjen.

**Descriptors:** Staphylococcal infections – drug therapy, prevention and control; Methicillin-resistant staphylococcus aureus – drug effects; Anti-bacterial agents – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an important pathogen throughout the world, and as well in Croatia. Therefore it was decided to develop guidelines with the aim to reduce the number of patients infected/colonized with MRSA in healthcare facilities and in nursing homes in Croatia, consequently reducing MRSA-related morbidity and mortality. An interdisciplinary team of experts developed these guidelines using existing international guidelines from different countries, and literature reviews about prevention, control, treatment and laboratory diagnosis of MRSA infections. Grades of evidence for specific recommendations were determined using CDC/HICPAC grading system. Categorization is based on existing data, theoretical basis, applicability and economic impact. After a broad discussion in different professional societies, Guidelines were accepted. In the meantime, several new possibilities appeared in the treatment of patients with MRSA infections in Croatia, so the Chapter 7.0 Treatment of patients with MRSA infections is changed and updated according to the new treatment possibilities. The rest of the Guidelines was not changed.

Liječ Vjesn 2010;132:340–344

## Uvod

Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) tiskane su u Liječničkom vjesniku (Liječ Vjesn 2008;130(supl 1):1–32). Dvije godine nakon toga, došlo je s jedne strane do novih saznanja o liječenju bolesnika s infekcijama MRSA, a s druge strane neki od lijekova koji u trenutku tiskanja Smjernica nisu bili dostupni u nas postali su u međuvremenu dostupni. Stoga se pristupilo obnovi Smjernica u poglavlju o liječenju. Obnovljeno poglavlje izrađeno je istom metodologijom kao i Smjernice.

## 7.0. Liječenje bolesnika s infekcijom MRSA

### 7.1. Infekcije kože i potkožnog tkiva

#### 7.1.1. Liječenje impetiga i furunkula

Za liječenje impetiga i furunkula nisu donesene preporuke (prevalencija MRSE iznimno je malena u ovih infekcija).<sup>1–5</sup> (Kategorija 2.)

#### 7.1.2. Liječenje vrieda

Kolonizacija je češća nego infekcija (vidi postupak dekolonizacije, ako je potrebno). Liječenje vrieda je indicirano ako postoje celulitis, osteomijelitis (*per continuitatem*) ili bakterijemija. Tada valja liječiti prema dolje navedenim preporukama.<sup>1–5</sup> (Kategorija 2.)

\* **Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med.; Jasminka Horvatić, dipl. ms.; mr. sc. Tomislav Meštrović, dr. med.; Ivan Burcar, dr. med.; doc. dr. sc. Ana Budimir, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Međimurske županije** (Marina Payerl Pal, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka** (prof. dr. sc. Vera Vlahović Palčevski, dr. med.), **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«** (prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med. Rok Čivljak, dr. med.), **Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske** (mr. sc. Valerija Stamenić, dr. med.), **Klinička bolnica Dubrava** (dr. sc. Anđelko Korušić, dr. med.; prof. dr. sc. Marin Stančić, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (Marinko Vučić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Kalenić, Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 10. rujna 2010., prihvaćeno 29. rujna 2010.

### 7.1.3. Liječenje celulitisa

Glikopeptidi (vankomicin 1 g iv. 2× na dan ili teikoplanin 400 mg iv. 1× na dan).<sup>6-9</sup> Linezolid (600 mg 2× na dan) posebno ako je dokazana i bakterijemija.<sup>7,10-16</sup> Daptomycin 1×6 mg/kg intravenski.<sup>7,17-19</sup>

Tigecyclin bolus 100 mg, zatim 50 mg iv. 2× na dan. Tigecyclin treba primijeniti kod miješanih infekcija gram-negativnim uzročnicima, izuzev *Pseudomonas*.<sup>7,8,20,21</sup> (Kategorija 1a.)

Tetracikline treba rabiti u odraslih (doksiciklin 2×100 mg po., 5–10 dana), ako je soj osjetljiv *in vitro*, osim ako su infekcije tako teške da nose visok rizik od bakterijemije ili endokarditisa.<sup>7,22,27,28</sup> (Kategorija 1b.)

U infekcijama koje su rezistentne na monoterapiju mogu se rabiti kombinacije antibiotika (glikopeptidi i rifampicin, glikopeptidi i trimetoprim-sulfometoksazol, sulfometoksazol-trimetoprim i doksiciklin) samo kad su ti antibiotici aktivni *in vitro* (prema antibiogramu), ali korisnost kombinirane terapije je upitna.<sup>7,23-30</sup> (Kategorija 2.)

Ako je MRSA osjetljiv na makrolide i linkozamide, preporučuje se izbjegavati eritromicin u liječenju zbog brzog razvoja rezistencije. U tom slučaju može se rabiti klindamicin (300–450 mg po. 3× na dan).<sup>7</sup> (Kategorija 2.)

### 7.1.4. Infekcije vezane uz venski put ili kateter

Ako je infekcija blaga (samo eritem na izlaznome mjestu katetera), potrebno je ukloniti venski put (ili kateter) i dati peroralnu antimikrobnu terapiju. Parenteralno antimikrobno liječenje nije potrebno.<sup>1-5</sup> (Kategorija 1b.)

Liječenje nije potrebno kod kolonizacije CVK.<sup>1-5</sup>

Ako je infekcija teška (gnojna sekrecija, celulitis, induracija, infekcija kateterskog kanala, sistemska infekcija – sepsa), valja hitno ukloniti venski put, odnosno kateter i indicirana je parenteralna antimikrobna terapija (glikopeptidi), ili ostali ranije navedeni stafilokokni lijekovi.<sup>6,7,31</sup> (Kategorija 1b.)

## 7.2. Liječenje specifičnih kirurških infekcija

### 7.2.1. Infekcije kirurške rane: površna i duboka incizijska infekcija

Kirurška rana se poslije kirurškog zahvata može kolonizirati sojem MRSA ako je bolesnik bio otprije kliconoša, ili ako je MRSU stekao u bolnici.<sup>6,7,32,33</sup>

U slučaju nalaza MRSE u obrisku rane, bez općih znakova infekcije, samo uz prisutnost serozne sekrecije iz rane ili/i crvenila samo oko šava, ne treba liječiti antibiotikom, nego samo prilikom previjanja ranu očistiti sterilnom fiziološkom otopinom.

Nakon zacjeljenja rane, ako je indicirano (vidi točku 3.7), provesti dekolonizaciju MRSE u bolesnika.<sup>1-6</sup>

Površnu incizijsku infekciju rane nije potrebno liječiti antibioticima (vidi točku 7.1.2), a duboka se incizijska infekcija rane liječi kao u točki 7.1.3.

### 7.2.2. Vaskularne proteze

MRSA je česti uzročnik infekcija vaskularnih proteza, koje dovode do okluzije proteze, pseudoaneurizme i u krajnjem slučaju mogu dovesti do gubitka ekstremiteta i smrti. S obzirom na to, valja razmotriti primjenu vankomicina u profilaksi zahvata kod kojih se ugrađuju alogene proteze prema lokalnim preporukama o provođenju kemoprofilakse, ovisno o prevalenciji MRSE i infekcije MRSOM u ustanovi (odjelu) (vidi poglavlje 7.6).

U preoperativnoj pripremi takvih bolesnika preporučuje se provjeriti status MRSE i provesti preoperativnu dekolonizaciju bolesnika.<sup>7,33,34</sup>

Vaskularne proteze impregnirane rifampicinom učinkovite su u prevenciji infekcija uzrokovanih koagulaza-negativnim stafilokokima, no nisu učinkovite u prevenciji infekcija MRSOM.

### 7.2.3. Infekcije zglobnih proteza

Kod akutnih infekcija (infekcija unutar 2 tjedna od kirurškog zahvata) indiciran je rani kirurški zahvat – obično revizija operacijskog polja uz zatvorenu protočnu drenažu (najčešće unutar 48 h od pojave znakova infekcije) te sistemska antimikrobna terapija. Antimikrobno liječenje treba provoditi najmanje 6 tjedana (od toga 2–4 tjedna parenteralno).

Kod kroničnih infekcija indiciran je kirurški debridement, uklanjanje proteze, cementa i sekvastara, zatvorena protočna drenaža te sistemska antimikrobna terapija. Antimikrobno liječenje treba provoditi 6–12 mjeseci (od toga najmanje 6 tjedana parenteralno).

Od antimikrobnih lijekova indicirani su glikopeptidi (vankomicin ili teikoplanin).<sup>7,34-37</sup> (Kategorija 2.)

Kod neuspjeha monoterapije mogu se rabiti i kombinacije dvaju dolje navedenih agensa, ako je soj osjetljiv *in vitro* na oba lijeka: rifampicin (300 mg po. 2× na dan), ciprofloksacin (2×750 mg po. ili 2×400 mg iv.), sulfometoksazol-trimetoprim (960 mg po. 2× na dan).<sup>34,38-40</sup> (Kategorija 2.)

Klindamicin se može dati peroralno za liječenje sojeva osjetljivih na eritromicin (450 mg 3× na dan). U teških infekcija doza klindamicina može se povisiti na 900 mg 3× na dan iv.<sup>34,40-42</sup> (Kategorija 1b.)

### 7.2.4. Osteomijelitis

Lijek prve linije za liječenje osteomijelitisa uzrokovanog MRSOM je vankomicin (2×1 g iv.), ili zbog bolje podnošljivosti teikoplanin (1×800 mg svakih 12 sati prve tri doze, zatim 1×200–400 mg jednom na dan iv. ili im.). U slučaju nepodnošljivosti glikopeptida može se primijeniti daptomicin (1×6 mg/kg iv.). Linezolid i tigeciklin su bakteriostatski lijekovi. Primjena linezolida ograničena je pojavom u slučaju potrebe dužeg liječenja, a farmakokinetika tigeciklina u kostima je nepouzdana. Liječenje je dugotrajno, najmanje 4–6 tjedana. U slučaju infekcije oko koštanih implantata i nemogućnosti njihove zamjene provodi se i značajno dugotrajnije, vrlo mukotržno liječenje.

## 7.3. Infekcije mokraćnog sustava

Izolacija MRSE iz urina može biti povezana s kontaminacijom urinarnih katetera, cistitisom, infekcijom gornjih dijelova mokraćnog sustava, a može biti i posljedica prolaska MRSE iz krvi u urin. Zbog toga je potrebna temeljita prosudba bolesnika s MRSOM izoliranim iz urina kako bismo primijenili optimalan terapijski pristup. Velika je pogreška propustiti dijagnozu sistemske infekcije (sepsa, endokarditis) kod bolesnika s bakteriurijom uzrokovanom MRSOM.<sup>43-46</sup> Liječenje kompliciranih infekcija mokraćnih putova se provodi glikopeptidima (vankomicin ili teikoplanin) ili daptomicinom.<sup>47,48</sup> (Kategorija 2.)

### 7.3.1. Asimptomatska bakteriurija

Asimptomatsku bakteriuriju ne treba liječiti. Promijeniti urinarni kateter i pratiti intenzitet upalnog odgovora. Liječiti samo u slučajevima u kojima se i inače liječi asimptomatska bakteriurija (vidi preporuke ISKRA o liječenju UTI).

### 7.3.2. Cistitis

Mali su izgledi za eradikaciju infekcije kod kateteriziranog bolesnika. Antistafilokokni lijek primijeniti tek nakon završene bakteriološke dijagnostike (kultura, antibiogram). U slučaju osjetljivosti *in vitro* prednost imaju tetraciklini (doksiciklin, 2×100 mg). Alternativna terapija su sulfometoksazol s trimetoprimom (2×960 mg po.) i nitrofurantoin (1×100 mg po.).<sup>7,49</sup> (Kategorija 2.)

### 7.4. Sepsa (bakterijemija)

Vankomicin 2×1 g na dan najmanje 14 dana ili teikoplanin (1×400 – 800 mg na dan).<sup>9,50,51</sup> (Kategorija 1a.)

Također je moguće primijeniti linezolid (2×600 mg na dan) ili daptomicin (1×6 mg/kg na dan).<sup>7,11–13,17,19,51–53</sup>

Kod bakterijemije povezane s primjenom centralnih venskih katetera (CVK) obvezatno ukloniti/promijeniti CVK.<sup>1–6,31</sup> (Kategorija 1a.). U neneutropeničnih bolesnika može biti dovoljno ukloniti CVK bez antimikrobnog liječenja.

Liječenje nije potrebno kod kolonizacije CVK.<sup>1–6</sup>

### 7.5. Medijastinitis

Liječenje medijastinitisa je u prvom redu kirurško. Medikamentno liječenje sastoji se od davanja glikopeptida (vankomicin ili teikoplanin) tijekom 4–6 tjedana.<sup>54</sup> (Kategorija 1a.) U slučaju nastanka preosjetljivosti daje se linezolid 2×600 mg iv./po. na dan.<sup>55</sup> (Kategorija 2.)

### 7.6. Endokarditis

#### 7.6.1. Endokarditis prirodnih valvula

Vankomicin 2×1 g na dan iv. ili teikoplanin (1×400–800 mg na dan) 4–6 tjedana (Kategorija 1a.) U slučaju nastanka preosjetljivosti daptomicin 1×10 mg/kg na dan kod desnostranog endokarditisa.<sup>17,52,53,56,57</sup> (Kategorija 2.)

Kod nepokretnih bolesnika moguća je kontinuirana primjena vankomicina (2 g/24 sata) čime se osiguravaju pouzdaniji farmakokinetički/farmakodinamički odnosi.

Posebnu pažnju treba obratiti na pojavu heterogeno rezistentnih VISA (MIK >2 mg/L). U tim slučajevima preporučuje se primjena jedinog baktericidnog dostupnog lijeka daptomicina (8–12 mg/kg).<sup>7,17,52,53,56–62</sup> (Kategorija 2.)

#### 7.6.2. Endokarditis umjetnih valvula

Glikopeptidi (vankomicin ili teikoplanin) u kombinaciji s rifampicinom 3×300 mg na dan po.<sup>34</sup> (Kategorija 1a.)

Kod nepokretnih bolesnika moguća je kontinuirana primjena vankomicina (2 g/24 sata) čime se osiguravaju pouzdaniji farmakokinetički/farmakodinamički odnosi.

Posebnu pozornost treba obratiti na pojavu heterogeno rezistentnih VISA (MIK >2 mg/L). U tim slučajevima preporučuje se primjena jedinoga baktericidnog dostupnog lijeka daptomicina (8–12 mg/kg).<sup>7,17,52,53,56–62</sup> (Kategorija 2.)

Nakon smirivanja simptoma sepse ili ranije, potrebna je zamjena zalistaka, ako ne postoje kontraindikacije za kirurški zahvat.<sup>34,63</sup>

### 7.7. Infekcije dišnog sustava

Infekcije gornjeg dijela respiratornog trakta MRSOM (npr. sinusitis) rijetke su i javljaju se uglavnom u bolesnika nakon kirurških zahvata uha, grla ili nosa ili pak u zdravstvenog osoblja. Preporučuje se liječenje nekim neglikopeptidnim antimikrobnim lijekom, a prema nalazu testova osjetljivosti.<sup>7,32,33</sup> (Kategorija 2.)

Infekcije donjeg dijela respiratornog trakta MRSOM mogu se javiti u bolesnika s bronhiektazijama, bilo koje etiologije uključujući i cističnu fibrozu. Nema dokaza da je potrebno liječiti odrasle bolesnike s bronhiektazijama ili kroničnom opstruktivnom bolesti pluća s nalazom MRSE jer je teško razlikovati kolonizaciju od infekcije. Ako je potrebno liječenje, valja razmotriti mogućnost liječenja tetraciklinima ili kloramfenikolom (ako je soj *in vitro* osjetljiv).<sup>7,64,65</sup> (Kategorija 2.)

Pri liječenju pneumonije valja biti siguran da se radi o infekciji MRSOM, a ne o kolonizaciji.

MRSA je često uzročnik kolonizacije ili infekcije u bolesnika na strojnoj ventilaciji. Nalaz MRSE u aspiratu traheje vrlo je nepouzdan (kolonizacija ili kontaminacija). Nalaz MRSE u BAL-u je pouzdaniji, ali ne mora uvijek značiti infekciju. Vjerojatno se radi o infekciji ako je broj kolonija MRSE u 1 ml BAL-a  $\geq 10^4$ .

Kolonizacija MRSOM se ne liječi, a pneumoniju treba liječiti prema osjetljivosti uzročnika. Sigurnu infekciju MRSOM treba liječiti linezolidom (2×600 mg na dan) ili glikopeptidima (vankomicin ili teikoplanin).<sup>66–69</sup> (Kategorija 1 A.)

### 7.8. Infekcije središnjega živčanog sustava

Vankomicin 2–3×1 g na dan iv. tijekom 14 dana.<sup>7,70</sup>

Kod bolesnika sa 'shunt' meningitisom ili ventrikulitisom vankomicin 2–3×1 g na dan iv. u kombinaciji s rifampicinom 3–4×300 mg na dan po. Vankomicin se može primijeniti i intraventrikularno 20 mg. Efikasnost primjene rifampicina nije potpuno razjašnjena. 'Shunt' treba ukloniti odnosno promijeniti.<sup>7,34,70</sup>

Kod primjene deksametazona preporučljivo je primijeniti kombinaciju rifampicina zbog bolje penetracije vankomicina u likvor.<sup>7,70</sup>

Kod apscesa mozga primjenjuje se isto vankomicin 2–3×1 g na dan, ali trajanje liječenja je najmanje 6 tjedana.<sup>71</sup>

U slučaju nastanka preosjetljivosti linezolid 2×600 mg na dan iv./po.<sup>72</sup> (Kategorija 2.)

### 7.9. Infekcije oka

Površne infekcije oka mogu se liječiti lokalnom primjenom kloramfenikola ili gentamicina.<sup>7,73</sup> (Kategorija 1b.)

Nema dovoljno dokaza za preporuku o specifičnoj terapiji dubokih infekcija oka (bez kategorije, neriješeno područje).

### 7.10. Perioperativna antimikrobna profilaksa u bolesnika koloniziranih ili inficiranih MRSOM (Kategorija 2.)

Perioperativna antimikrobna profilaksa provodi se vankomicinom kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antibioticima aktivnim protiv drugih potencijalnih patogena. Daje se vankomicin 1 g, u infuziji tijekom 60 minuta, infuzija treba završiti 1 sat prije zahvata.

U ortopedskoj kirurgiji provodi se profilaksa i teikoplaninom (400 mg iv. prije indukcije anestezije).<sup>7,33,74,75</sup>

Antimikrobna profilaksa usmjerena protiv MRSE preporučuje se i za:<sup>7,32,33,74</sup>

1. bolesnike koji imaju kolonizaciju MRSE ili infekciju u anamnezi unutar jedne godine, bez dokumentirane eradikacije
2. bolesnike hospitalizirane više od 5 dana prije operacije na odjelima s visokom incidencijom infekcija MRSOM (više od 10%), odnosno visokom incidencijom MRSE (više od 30%), osobito ako idu na veći kirurški zahvat

3. bolesnike koji nisu došli od kuće, već iz drugih bolnica ili domova za starije i nemoćne osobe, s visokom prevalencijom MRSE (10–30%)
4. bolesnike alergične na peniciline i cefalosporine (anafilaktički šok ili urtikarija u anamnezi).

## LITERATURA

1. Carter A, Heffernan H, Holland D i sur. Guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in New Zealand. Wellington: Ministry of Health; 2002.
2. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE i sur. SHEA Guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*, 2003.
3. Dutch Working Party Infection Prevention. Policy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Dutch WIP, 2005.
4. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI i sur. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. London: BSAC/HIS/ICNA Working party on MRSA UK; 2006.
5. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. CDC Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. Washington: Center for Disease Prevention and Control; 2006.
6. Gemmel CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. London: Joint BSAC/HIS/ICNA Working party on MRSA UK; 2006.
7. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR i sur. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:849–61.
8. Stevens DL. Treatment for skin and soft-tissue and surgical site infections due to MDR Gram-positive bacteria. *J Inf* 2009;59(S1):32–9.
9. Vancomycin HCl® [prescribing information]. Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2001.
10. ZYVOX® [prescribing information]. New York: Pfizer Inc.; 2006.
11. Beibei L, Yun C, Mengli C, Nan B, Xuhong Y, Rui W. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:3–12.
12. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or  $\beta$ -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:53–66.
13. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002;34(11):1481–90.
14. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(6):2260–6.
15. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):442–8.
16. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004;188(6):760–6.
17. Novartis Europharm Ltd. Cubicin® (daptomycin) Summary of Product Characteristics. Basel: Novartis; 2009.
18. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1673–8.
19. Livermore DM. Future directions with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:iii41–iii49.
20. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S341–S353.
21. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006;43:518–24.
22. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(9):3298–303.
23. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007;357:380–90.
24. Allen GP i sur. In vitro activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and in combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2606–12.
25. Pavie J, Lefort A, Zarrouk V i sur. Efficacies of quinupristin-dalfopristin combined with vancomycin in vitro and in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in relation to cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B-type antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3061–4.
26. Grohs P, Kitzis MD, Gutmann L. In vitro bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:418–20.
27. Allen GP, Cha R, Rybak MJ. In vitro activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and in combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2606–12.
28. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, Mayer KH. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(2):423–8.
29. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V i sur. In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:857–64.
30. Deresinski S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1072–9.
31. Mermel LA, Allon M, Bouza E i sur. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1–45.
32. Bode LGM, Khuytmans JA, Wertheim HF i sur. Preventing surgical site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9–17.
33. Weaving P, Cox F, Milton S. Infection prevention and control in the operating theatre: reducing the risk of surgical site infections (SSIs). *J Perioper Pract* 2008;18(5):199–204.
34. Darouiche RO. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants. *N Engl J Med* 2004;350(14):1422–9.
35. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645–54.
36. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury* 2006;37:S59–S66.
37. Betsch BY, Eggli S, Siebenrock KA, Tübler MG, Mühlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis* 2008;46:1221–6.
38. Aslam S, Darouiche RO. Antimicrobial therapy for bone and joint infections. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11(1):7–13.
39. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Ochsner PE. Role of Rifampin for Treatment of Orthopedic Implant-Related Staphylococcal Infections. *JAMA* 1998;279:1537–41.
40. Darley ESR, MacGowan AP. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:928–35.
41. Levin TP, Suh B, Axelrod P i sur. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*, report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1222–4.
42. Frank AL, Marcink JF, Mangat PD i sur. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:530–4.
43. Russell JA, Singer J, Bernard GR i sur. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 2000;28:3405–11.
44. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S i sur. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008;12:R110.
45. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis* 2006;42:S72–S81.
46. Kumar A, Roberts D, Wood KE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
47. Wagenlehner FM, Lehn N, Witte W i sur. In vitro activity of daptomycin versus linezolid and vancomycin against Gram-positive uropathogens and ampicillin against enterococci, causing complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 2005;51:64–9.
48. Naber KG. Daptomycin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection due to Gram-positive bacteria. *Infect Dis Clin Practice* 2004;12:322–7.
49. Piercy EA, Barbaro D, Luby JP i sur. Ciprofloxacin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:128–30.

50. *Wilcox M, Nathwani D, Dryden M.* Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infection. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:335–44.
51. *Cepeda JA, Whitehouse Y, Cooper B i sur.* Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized double-blind multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:345–55.
52. *Grossi PA.* Early appropriate therapy of Gram-positive bloodstream infections: the conservative use of new drugs. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(Suppl 4):S31–4.
53. *Fowler VG Jr i sur.* Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *NEJM* 2006;355:653–665.
54. *Tom TSM, Kruse MW, Reichman RT.* Update: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Screening and Decolonization in Cardiac Surgery. *Ann Thor Surg* 2009;88(2):695–702.
55. *Pasic M, Schaffarczyk R, Hetzer R.* Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) mediastinitis in a heart transplant recipient. *Eur J Cardio-Th Surg* 2004;25:1127–8.
56. *Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC.* Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (> or =8 mg/kg) daptomycin therapy. *Ann Pharmacother* 2009;43(7):1211–9.
57. *Levine DP, Lemp KC.* Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;120:S28–33.
58. *Wysocki M, Delatour F, Faurisson F i sur.* Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(9):2460–7.
59. *Patel N, Lubanski P, Ferro S i sur.* Correlation between vancomycin MIC values and those of other agents against gram-positive bacteria among patients with bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5141–4.
60. *Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM.* Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2538–44.
61. *Bowker KE, Noel AR, MacGowan AP.* Comparative antibacterial effects of daptomycin, vancomycin and teicoplanin studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1044–51.
62. *Benito N, Miró JM, de Lazzari E i sur.* ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150(9):586–94.
63. *Gutierrez-Martin MA, Galvez-Aceval J, Araji OA.* Indications for surgery and operative techniques in infective endocarditis in the present day. *Infect Disord Drug Targets* 2010;10(1):32–46.
64. *Miall LS, McGinley NT, Brownlee KG i sur.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:160–2.
65. *Gilligan PH, Gage PA, Welch DF i sur.* Prevalence of thymidine-dependent *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1987;25:1258–61.
66. *Stein GE, Wells EM.* The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft tissue infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin* 2010 (Epub ahead of print)
67. *Wunderink RG i sur.* Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008;134:1200–7.
68. *Luna CM, Bruno DA, Garcia-Morato J i sur.* Effect of linezolid compared with glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* severe pneumonia in piglets. *Chest* 2009;135(6):1564–71.
69. *Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J.* Hospital-acquired pneumonia in Europe. *Eur Respir J* 2009;33(5):951–2.
70. *Naesens R, Ronsyn M, Druwé P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A.* Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 9):1247–51.
71. *Roche M, Humphreys H, Smyth E i sur.* A twelve-year review of central nervous bacterial abscesses: presentation and aetiology. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:803–9.
72. *Ntziora F, Falagas ME.* Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007;41(2):296–308.
73. *Fukuda M, Ohashi H, Matsumoto C i sur.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcus ocular surface infection efficacy of chloramphenicol drops. *Cornea* 2002;21(Suppl 2):586–9.
74. *Pofahl WE, Goettler CE, Ramsey KM, Cochran MK, Nobles DL, Rotondo MF.* Active Surveillance Screening of MRSA and Eradication of the Carrier State Decreases Surgical-Site Infections Caused by MRSA. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):981–6.
75. *Muralidhar B, Anwar SM, Handa AI, Peto TEA, Bowler ICJW.* Prevalence of MRSA in Emergency and Elective Patients Admitted to a Vascular Surgical Unit: Implications for Antibiotic Prophylaxis, European J Vasc Endovasc Surg 2006;32(4):402–7.

\* \* \*

## Vijesti News



### OBAVIJEST

STATUT HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA  
I PRAVILNIK O RADU STRUČNIH DRUŠTAVA  
NA ENGLJSKOM JEZIKU  
MOŽETE NAĆI NA NAŠIM WEB STRANICAMA:  
[www.hlz.hr](http://www.hlz.hr)

