



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



VEDRANA BARIŠIĆ

**UTICAJ BOLNIČKE UPOTREBE
ANTIBIOTIKA NA RAZVOJ ANTIMIKROBNE
REZISTENCIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2026. godine



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



VEDRANA BARIŠIĆ

**IMPACT OF HOSPITAL ANTIBIOTIC
UTILIZATION ON THE DEVELOPMENT OF
ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2026.

Mentori:

Dr sc. Tijana Kovačević, vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci,
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

Dr sc. Ana Golić Jelić, docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci,
Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo

Članovi komisije:

Dr sc. Katarina Vučićević, redovni profesor,
Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

Dr sc. Valentina Topić Vučenović, docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci,
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju

Dr sc. Ranko Škrbić, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci,
Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju

Dr sc. Maja Travar, vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci,
Katedra za mikrobiologiju i imunologiju

Dr sc. Peđa Kovačević, vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci,
Katedra za intenzivnu medicinu

Datum odbrane:

Mentori: dr sc. Tijana Kovačević, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci
i dr sc. Ana Golić Jelić, docent, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci

Naslov doktorske disertacije: Uticaj bolničke upotrebe antibiotika na razvoj antimikrobne rezistencije

Rezime:

Antimikrobna rezistencija (AMR) predstavlja jedan od vodećih globalnih javnozdravstvenih izazova, značajno povezan sa povećanim morbiditetom, mortalitetom i troškovima liječenja. Neracionalna i povećana upotreba antibiotika, posebno u bolničkom okruženju, prepoznata je kao ključni faktor u razvoju i širenju rezistentnih bakterijskih sojeva. Pandemija COVID-19 dodatno je uticala na obrasce propisivanja antibiotika, često dovodeći do njihove povećane primjene. Cilj ovog istraživanja bio je da se procijene dugoročni trendovi upotrebe antibiotika i obrasci AMR u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi, sa posebnim fokusom na uticaj pandemije COVID-19 i povezanost između upotrebe antibiotika i AMR. Sprovedeno je retrospektivno, opservaciono istraživanje u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske koje je obuhvatilo period od 2015. do 2024. godine. Upotreba antibiotika izražena je kao broj definisanih dnevnih doza na 100 bolesničkih dana (DDD/100 BD) i analizirana kroz tri vremenska perioda: prije pandemije COVID-19 (2015–2019), tokom pandemije (2020–2022) i nakon pandemije (2023–2024), uz dodatnu klasifikaciju prema *AWaRe* kategorijama Svjetske zdravstvene organizacije: osnovni, pod nadzorom i rezervni. Analiza AMR obuhvatila je invazivne bakterijske izolate i izolate iz urina hospitalizovanih pacijenata tokom posmatranog perioda, koji su mikrobiološki analizirani u skladu sa *EUCAST* smjernicama. Dodatno, ispitana je povezanost između upotrebe antibiotika i trendova AMR tokom sva tri studijska perioda. Upotreba antibiotika dostigla je vrhunac tokom COVID-19 perioda, sa najvišom vrijednošću u 2021. godini (91,5 DDD/100 BD). Najčešće korišteni antibiotici bile su cefalosporini, penicilini i metronidazol, uz značajan porast upotrebe azitromicina, meropenema, piperacilin/tazobaktama, vankomicina i kolistina tokom COVID-19 i post-COVID-19 perioda ($p<0,05$), te pad upotrebe penicilina. Upotreba antibiotika iz grupa antibiotika pod nadzorom i rezervnih značajno je porasla ($p<0,05$). Među invazivnim izolatima dominirali su *Acinetobacter* spp. i *K. pneumoniae*, uz značajan porast broja izolata tokom COVID-19 perioda ($p<0,05$). Zabilježen je porast rezistencije *K. pneumoniae* na cefalosporine,

fluorohinolone i karbapeneme, kao i porast rezistencije *P. aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. na karbapeneme, dok je rezistencija *P. aeruginosa* na aminoglikozide smanjena. Najviši udio multirezistentnih sojeva zabilježen je kod *Acinetobacter* spp. (97% tokom COVID-19 perioda) i *K. pneumoniae* (>80% tokom post-COVID-19 perioda). Uočene su veoma visoke pozitivne korelacije između upotrebe karbapenema i rezistencije *Acinetobacter* spp. ($r=0,861$; $p<0,05$), kao i između upotrebe vankomicina i rezistencije *E. faecalis* ($r=0,798$; $p<0,05$). Kod urinarnih izolata dominantna je bila *E. coli*, uz veći broj izolata u pre-COVID-19 periodu, dok je *K. pneumoniae* pokazala kontinuiran porast sa najvišim vrijednostima u post-COVID-19 periodu. Rezistencija *E. coli* pokazala je varijabilan trend sa djelimičnim smanjenjem u post-COVID-19 periodu, dok je *K. pneumoniae* bilježila kontinuiran porast rezistencije na sve ispitivane antibiotske grupe, uključujući i kolistin. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na dugotrajan uticaj COVID-19 pandemije na obrasce primjene antibiotika i dinamiku AMR, posebno među Gram-negativnim patogenima, te naglašavaju hitnu potrebu za jačanjem mjera antimikrobnog upravljanja u cilju suzbijanja širenja multirezistentnih patogena.

Ključne riječi: antibakterijski lijekovi, upotreba antibiotika, antimikrobna rezistencija, COVID-19, Gram-negativne bakterije

Naučna oblast: Biomedicinske nauke

Uža naučna oblast: Farmakokinetika i klinička farmacija

Klasifikaciona oznaka za užu naučnu oblast prema CERIF šifarniku: B 740

Tip odabrane licence Kreativne zajednice za način korišćenja sadržaja doktorske disertacije:

Autorstvo

Mentor: Prof dr. Tijana Kovačević, associate professor, Faculty of medicine, University of Banja Luka and Dr sc. Ana Golić Jelić, assistant professor, Faculty of medicine, University of Banja Luka

Doctoral thesis: The Impact of Hospital Antibiotic Utilization on the Development of Antimicrobial Resistance

Summary:

Antimicrobial resistance (AMR) is one of the leading global public health challenges and is strongly associated with increased morbidity, mortality, and healthcare costs. Inappropriate and increased use of antibiotics, especially in hospital settings, is a key driver of the development and spread of resistant bacterial strains. The COVID-19 pandemic further affected antibiotic prescribing patterns, often leading to increased use. The aim of this study was to assess long-term trends in antibiotic utilization and AMR patterns in a tertiary healthcare institution, with a particular focus on the impact of the COVID-19 pandemic and the association between antibiotic use and AMR. A retrospective observational study was conducted at the University Clinical Center of the Republic of Srpska, covering the period from 2015 to 2024. Antibiotic consumption was expressed as defined daily doses per 100 bed-days (DDD/100 BD) and analyzed across three periods: pre-COVID-19 (2015–2019), COVID-19 (2020–2022), and post-COVID-19 (2023–2024), with additional classification according to WHO AWaRe categories: Access, Watch, and Reserve. AMR analysis included invasive bacterial isolates and urinary isolates from hospitalized patients, tested according to EUCAST guidelines. The association between antibiotic use and AMR trends was also assessed across all three periods. Antibiotic use peaked during the COVID-19 period, with the highest value in 2021 (91.5 DDD/100 BD). The most commonly used antibiotics were cephalosporins, penicillin, and metronidazole, with a significant increase in azithromycin, meropenem, piperacillin/tazobactam, vancomycin, and colistin use during the COVID-19 and post-COVID-19 periods ($p < 0.05$), alongside a decline in penicillin use. The use of Watch and Reserve antibiotics increased significantly ($p < 0.05$). Among invasive isolates, *Acinetobacter* spp. and *K. pneumoniae* predominated, with a significant increase during the COVID-19 period ($p < 0.05$). Resistance of *K. pneumoniae* to cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems increased, as did resistance of *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. to

carbapenems, while resistance of *P. aeruginosa* to aminoglycosides decreased. The highest proportion of multidrug-resistant strains was observed in *Acinetobacter* spp. (97% during COVID-19) and *K. pneumoniae* (>80% post-COVID-19). Very strong positive correlations were found between carbapenem use and *Acinetobacter* spp. resistance ($r=0.861$; $p<0.05$), as well as between vancomycin use and *E. faecalis* resistance ($r=0.798$; $p<0.05$). Among urinary isolates, *E. coli* predominated, with higher numbers in the pre-COVID-19 period, while *K. pneumoniae* showed a continuous increase, peaking in the post-COVID-19 period. *E. coli* resistance showed a variable trend with partial reduction post-COVID-19, whereas *K. pneumoniae* demonstrated a continuous increase across all tested antibiotic groups, including colistin. These findings indicate a lasting impact of the COVID-19 pandemic on antibiotic use and AMR dynamics, particularly among Gram-negative pathogens, and highlight the urgent need to strengthen antimicrobial stewardship to limit the spread of multidrug-resistant pathogens.

Keywords: antibacterial agents, antibiotic utilization, antimicrobial resistance, COVID-19, Gram-negative bacteria

Scientific area: Biomedical sciences

Sciences Scientific field: Pharmacy

Narrow scientific area: Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy

Classification code of the scientific area by CERIF codebook: B 740

Type of the selected license of the Creative Commons how to use the content of the doctoral dissertation: Authorship.

Zahvalnost

Posebnu i najiskreniju zahvalnost dugujem svojoj mentorki, prof. dr Tijani Kovačević, na nesebičnoj podršci, strpljenju, razumijevanju i neizmjernoj pomoći tokom izrade ove doktorske disertacije, ali i tokom cijelog mog profesionalnog i ličnog razvoja. Njena vrata su uvijek bila otvorena za savjet, podršku i ohrabrenje, a njena posvećenost, znanje i spremnost da pomogne bili su mi oslonac u svim izazovima sa kojima sam se susretala. Hvala joj što je vjerovala u mene, što me podsticala da budem bolja i što je svojim primjerom pokazala šta znači biti istinski mentor, kolega i čovjek.

Iskrenu zahvalnost upućujem i mentorki, doc. dr Ani Golić Jelić, na stručnim savjetima, konstruktivnim sugestijama, brzoj i nesebičnoj pomoći, kao i kontinuiranoj podršci tokom realizacije ovog istraživanja.

Veliku zahvalnost dugujem prof. dr Ranku Škrbiću, na ukazanom povjerenju, podršci, dragocjenim savjetima i ohrabrenju koje mi je pružao tokom mog stručnog i naučnog razvoja. Njegovo razumijevanje, spremnost da pruži podršku i podstakne profesionalno napredovanje predstavljali su važan podsticaj i motiv za moje dalje usavršavanje.

Zahvaljujem se i prof. dr Katarini Vučićević, prof. dr Maji Travar, prof. dr Peđi Kovačeviću i doc. dr Valentini Topić Vučenović na ukazanom povjerenju, podršci, korisnim sugestijama i doprinosu kvalitetu ove disertacije.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici- majci Dari, sinu Dušanu, suprugu Srdjanu, bratu Žarku i njegovoj porodici- na vjeri, razumijevanju, strpljenju i podršci tokom svih godina školovanja i rada. Posebnu zahvalnost dugujem i svojoj kumi Dragani, čije su prijateljstvo, podrška i prisustvo imali neprocjenjiv značaj na ovom putu.

Ovu doktorsku disertaciju posvećujem svojoj majci i svom sinu, čija su ljubav, podrška i inspiracija bili moj oslonac u svakom trenutku.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Klasifikacija antibakterijskih lijekova prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji.....	1
1.2. Upotreba antibiotika u bolničkim uslovima	2
1.2.1. Značaj antimikrobne terapije u liječenju sepse.....	5
1.2.2. Značaj antimikrobne terapije u liječenju urinarnih infekcija.....	6
1.2.3. Značaj antimikrobne terapije u liječenju pneumonije	7
1.3. Modaliteti procjene upotrebe antibiotika u bolničkim uslovima	8
1.4. Pandemija koronavirusa-2 i primjena antibakterijskih lijekova.....	9
1.5. Antimikrobna rezistencija	11
1.5.1. Globalni trendovi antimikrobne rezistencije	13
1.5.2. Antimikrobna rezistencija u Evropi.....	13
1.5.3. Antimikrobna rezistencija u zemljama regiona	14
1.5.4. Antimikrobna rezistencija u Bosni i Hercegovini.....	14
1.6. Uticaj primjene antibiotika na lanac ishrane, životnu sredinu i globalno zdravlje	15
1.6.1. Uticaj antimikrobne rezistencije na globalno zdravlje	15
1.6.2. Uloga lanca hrane u razvoju i širenju antimikrobne rezistencije.....	16
1.6.3. Uticaj antimikrobne rezistencije na ekonomiju	17
1.7. Principi antimikrobnog testiranja osjetljivosti bakterija prema EUCAST smjernicama ...	17
1.8. Mehanizmi antimikrobne rezistencije	18
1.8.1. Stvaranje biofilma bakterija i razvoj infekcije	19
1.8.2. Mehanizmi rezistencije na antimikrobne lijekove kod Gram-pozitivnih bakterija	20
1.8.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	22
1.8.2.2. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	22
1.8.2.3. <i>Enterococcus species</i>	23
1.8.2.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	23
1.8.3. Mehanizmi rezistencije na antimikrobne lijekove kod Gram-negativnih bakterija	23
1.8.3.1. <i>Enterobacteriaceae</i>	24
1.8.3.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	25
1.8.3.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26
1.9. Značaj i opravdanost istraživanja.....	26

2. Hipoteze istraživanja.....	28
3. Ciljevi istraživanja	29
4. Materijal i metode	30
4.1. Dizajn i mjesto istraživanja.....	30
4.2. Prikupljanje podataka.....	30
4.2.1. Upotreba antibiotika	30
4.2.2. Antimikrobna rezistencija.....	31
4.3. Analiza prikupljenih podataka.....	32
4.3.1. Analiza upotrebe antibiotika.....	32
4.3.1.1. <i>AWaRe</i> klasifikacija.....	33
4.3.2. Analiza antimikrobne rezistencije	34
4.3.2.1. <i>Izolati izolovani iz primarno sterilnih regija (krv, cerebrospinalna tečnost)</i>	34
4.3.2.2. <i>Bakterijski izolati iz urina</i>	36
4.4. Statistička obrada podataka.....	37
5. Rezultati istraživanja.....	39
5.1. Upotreba antibiotika.....	39
5.1.1. Trendovi godišnje upotrebe antibiotika	39
5.1.2. Trendovi godišnje upotrebe antibiotika po klinikama	48
5.1.3. Trendovi upotrebe antibiotika klasifikovanih prema <i>AWaRe</i> klasifikaciji SZO.....	51
5.1.4. Trendovi upotrebe antibiotika po vremenskim periodima.....	53
5.2. Antimikrobna rezistencija	57
5.2.1. Trendovi antimikrobne rezistencije najznačajnijih bolničkih patogena	57
5.2.1.1. <i>Antimikrobna rezistencija invazivnih bakterijskih izolata</i>	57
5.2.1.1.1. <i>Demografski podaci</i>	57
5.2.1.1.2. <i>Broj invazivnih bakterijskih izolata</i>	59
5.2.1.1.3. <i>Rezistencija na antimikrobne lijekove prikazana po vrstama bakterija</i>	60
5.2.1.1.4. <i>Učestalost multirezistentnih sojeva</i>	66
5.2.1.2. <i>Antimikrobna rezistencija urinarnih bakterijskih izolata</i>	68
5.2.1.2.1. <i>Escherichia coli</i>	68
5.2.1.2.1.1. <i>Demografske karakteristike</i>	68
5.2.1.2.1.2. <i>Broj E. coli izolata iz urina</i>	69
5.2.1.2.1.3. <i>Antimikrobna rezistencija E. coli izolata iz urina</i>	70
5.2.1.2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	71

5.2.1.2.2.1. Demografske karakteristike	71
5.2.1.2.2.2. Broj <i>K. pneumoniae</i> izolata iz urina	72
5.2.1.2.2.3. Antimikrobna rezistencija <i>K. pneumoniae</i> izolata iz urina	73
5.2.2. Poređenje između upotrebe antibiotika i antimikrobne rezistencije.....	74
5.2.2.1. Invazivni bakterijski izolati	74
5.2.2.1.1. Poređenje između upotrebe antibiotika i udjela MDR sojeva.....	78
5.2.2.2. Bakterijski izolati porijeklom iz urina.....	79
5.2.3. Trendovi antimikrobne rezistencije u jedinicama intenzivnog liječenja	83
5.2.3.1. Broj invanzivnih bakterijskih izolata	83
5.2.3.2. Poređenje između ukupne upotrebe antibiotika i broja invazivnih izolata iz jedinica intenzivnog liječenja	84
6. Diskusija	85
6.1. Upotreba antibiotika	85
6.2. Antimikrobna rezistencija	92
6.2.1. Invazivni bakterijski izolati	92
6.2.2. Bakterijski izolati porijeklom iz urina	97
6.3. Antimikrobna rezistencija u jedinicama intenzivnog liječenja	101
6.4. Ograničenja istraživanja	103
7. Zaključci	105
8. Reference	107
9. Prilozi.....	130
9.1. Prilog 1	130
9.2. Prilog 2	132
10. Biografija	134
11. Izjave.....	135
11.1. Izjava 1	135
11.2. Izjava 2	136
11.3. Izjava 3	137

1. Uvod

1.1. Klasifikacija antibakterijskih lijekova prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

Program adekvatnog upravljanja antibioticima (engl. *antimicrobial stewardship*) je sistemski, multidisciplinarni pristup usmjeren ka edukaciji, nadzoru i kontinuiranoj podršci zdravstvenim radnicima s ciljem racionalnog propisivanja i izdavanja antimikrobnih lijekova u skladu sa principima medicine zasnovane na dokazima. Edukacija zdravstvenih profesionalaca, kao prve linije u očuvanja efikasnosti antibiotika, ima ključnu ulogu u smanjenju neracionalne primjene i sprječavanju razvoja antimikrobne rezistencije (AMR). Na nacionalnom nivou, implementacija programa adekvatnog upravljanja antibioticima prepoznata je kao jedna od najisplativijih javnozdravstvenih intervencija, jer doprinosi optimizaciji terapijskih ishoda, smanjenju incidencije bolničkih infekcija i ograničavanju širenja rezistentnih mikroorganizama [1].

U cilju unapređenja racionalne primjene antibiotika, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2017. godine uvela AWARe klasifikaciju (akronim nastao od riječi *Access*, *Watch* i *Reserve*), kojom su svi antibakterijski lijekovi podijeljeni u tri grupe: osnovni (engl. *Access*), pod nadzorom (engl. *Watch*) i rezervni (engl. *Reserve*). Antibiotici su podijeljeni na osnovu njihovog spektra dejstva, potencijalu za razvoj rezistencije, rizika od toksičnosti i kliničke koristi [2]. Klasifikacija AWARe predstavlja praktičan alat za praćenje upotrebe, adekvatno upravljanje i propisivanje antibiotika, a ažurira se svake dvije godine u skladu sa novim dokazima i epidemiološkim podacima. U okviru globalnih strateških ciljeva, prvobitno je postavljeno da najmanje 60% ukupne nacionalne upotrebe antibiotika čine lijekovi iz osnovne grupe [3], dok je 2024. godine definisan cilj da do 2030. godine najmanje 70% antibiotika korištenih u humanoj medicini pripada ovoj grupi [4]. Podjela antibiotika na ove tri grupe omogućava identifikaciju prekomjerne upotrebe širokospektralnih i rezervnih antibiotika, koji su često povezani sa razvojem AMR. Analiza upotrebe antibiotika prema AWARe klasifikaciji posebno je značajna u bolnicama jer pruža osnovu za procjenu racionalne primjene antibiotika i planiranje mjera adekvatnog antimikrobnog upravljanja [5].

Prema podacima GLASS (engl. *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*) izvještaja, koji uključuje 109 država ili teritorija, u 2020. godini je 65% zemalja koji dostavljaju podatke ispunilo prvobitni postavljeni cilj [6]. Međutim, globalni podaci za 2022.

godinu pokazuju da su osnovni antibiotici činili svega 52,7% ukupne upotrebe, što je znatno ispod cilja definisanog za 2030. godinu [4].

Osnovni antibiotici su oni koji djeluju protiv velikog broja osjetljivih bakterija, uz relativno niži potencijal za razvoj rezistencije u odnosu na ostale dvije grupe, te se preporučuju kao terapija prvog ili drugog izbora u empirijskom liječenju najčešćih infekcija. Antibiotici pod nadzorom imaju veći potencijal za razvoj rezistencije, i uključuju većinu klinički prioritetnih antibiotika u humanoj medicini [7]. Njihova primjena zahtijeva pojačan nadzor i racionalno propisivanje, a indikovani su za ograničen broj infekcija. Rezervni antibiotici se propisuju za liječenje mikrobiološki potvrđenih ili visoko suspektih infekcija uzrokovanih multirezistentnim (engl. *multi-drug resistant*, MDR) bakterijama i tretiraju se kao lijekovi „zadnjeg izbora“ [3].

Posebno zabrinjava rastuća stopa rezistencije, naročito Gram-negativnih bakterija, na antibiotike pod nadzorom, koji su neophodni za liječenje životno-ugrožavajućih bakterijskih infekcija. Nerazmjerna upotreba širokospektralnih antibiotika iz grupe antibiotika pod nadzorom predstavlja jedan od glavnih pokretača AMR. Prema GLASS izvještaju, ovi antibiotici su činili 45,3% ukupne upotrebe, pri čemu su u gotovo jednoj trećini zemalja koje dostavljaju izvještaj premašili 70% ukupne upotrebe antibiotika, što dodatno naglašava potrebu za jačanjem programa adekvatnog upravljanja antibioticima na svim nivoima zdravstvene zaštite [4].

1.2. Upotreba antibiotika u bolničkim uslovima

Od otkrića i uvođenja u kliničku praksu, antibiotici su značajno smanjili prevalencu i mortalitet od zaraznih bolesti te i danas predstavljaju terapiju prvog izbora u liječenju bakterijskih infekcija [8]. Međutim, uprkos velikom broju antimikrobnih molekula i unapređenju terapijskih strategija, borba protiv infektivnih bolesti još uvijek nije dobijena. Globalna procjena opterećenja infektivnim bolestima iz 2019. godine po prvi put je kvantifikovala ukupan broj smrtnih ishoda povezanih sa infekcijama, procjenjujući da godišnje od različitih infektivnih uzročnika umre približno 13,7 miliona ljudi, od čega se 7,7 miliona smrtnih slučajeva pripisuje bakterijskim infekcijama uzrokovanim s 33 različite bakterijske vrste [9].

Hospitalizacija predstavlja dodatni faktor rizika za nastanak infekcija, posebno onih uzrokovanih bolničkim (nozokomijalnim) sojevima bakterija, uključujući i MDR patogene. Boravak u bolničkom okruženju, naročito u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), povezan je s

većom vjerojatnošću izloženosti invazivnim procedurama, širokospektralnim antibioticima i prenosu rezistentnih mikroorganizama, što posljedično dovodi do povećane upotrebe antimikrobnih lijekova. U velikoj međunarodnoj studiji pokazano je da je u JIL 70% pacijenata primalo najmanje jedan antibiotik u okviru profilakse ili terapije, dok je kod 54% ispitanika postojala sumnja ili mikrobiološka potvrda bakterijske infekcije [10]. Ovi nalazi ukazuju na visok nivo izloženosti antibioticima u populaciji kritično oboljelih i potrebu za strožim nadzorom njihove primjene.

Ozbiljnost infekcija uzrokovanih multirezistentnim Gram-negativnim bakterijama, u kombinaciji sa ograničenim terapijskim opcijama i sporim razvojem novih antibiotika, predstavljala je osnov za izradu globalne liste prioriteta bakterijskih patogena od strane SZO. Ova lista klasifikuje bakterije u tri kategorije prema stepenu hitnosti potrebe za razvojem novih antibiotika. U kategoriju kritičnog prioriteta svrstane su multirezistentne Gram-negativne bakterije koje predstavljaju najveću prijetnju javnom zdravlju, uključujući karbapenem-rezistentni *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), kao i *Enterobacterales* rezistentne na karbapeneme i cefalosporine treće generacije [11,12]. U grupu visoko-prioritetnih patogena uvršteni su vankomicin-rezistentni *Enterococcus faecium* (engl. *vancomycin-resistant Enterococcus*, VRE), karbapenem-rezistentni *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (engl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), fluorohinolon-rezistentna *Salmonella Typhi*, fluorohinolon-rezistentna *Shigella* spp, fluorohinolon-rezistentna ne-tifoidna *Salmonella* i *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na cefalosporine treće generacije i fluorohinolone. U treću grupu, koja obuhvata patogene srednjeg prioriteta svrstani su makrolid-rezistentni *Streptococci* grupe A, makrolid-rezistentni *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), ampicilin-rezistentni *Haemophilus influenzae* te penicilin-rezistentni *Streptococci* grupe B [12]. Bakterije sa najvećim prioritetom za razvoj novih antibiotika prema SZO prikazane su na Slici 1.



Slika 1. Lista prioritetnih bakterijskih patogena prema SZO. (Preuzeto i prilagođeno iz: WHO [12])

Porast rezistencije među bakterijskim patogenima doveo je do pojave mikroorganizama sa višestrukom rezistencijom na antibiotike, što predstavlja značajan izazov u savremenoj kliničkoj praksi. Multirezistentne bakterije definišu se kao bakterije rezistentne na najmanje jedan antibiotik iz tri ili više različitih klasa. Pored MDR bakterija, postoje i bakterije sa još izraženijim stepenom rezistencije, kao što su XDR (engl. *extensively drug-resistant*) bakterije, koje su rezistentne na najmanje jedan lijek iz gotovo svih klasa antibiotika osim jedne ili dvije, te PDR (engl. *pandrug-*

resistant) bakterije, koje su rezistentne na sve trenutno dostupne antibiotike [13]. Porast prevalencije ovih patogena predstavlja značajan globalni javnozdravstveni problem, naročito u JIL, gdje infekcije uzrokovane ovim bakterijama mogu biti izuzetno teške za liječenje [14,15]. Zbog toga postoji veliki interes za razvoj novih antimikrobnih agenasa koji bi mogli biti efikasni protiv ovih patogena [16].

1.2.1. Značaj antimikrobne terapije u liječenju sepsa

Sepsa predstavlja životno-ugrožavajuće stanje nastalo kao posljedica disfunkcionalnog imunološkog odgovora organizma na infekciju i jedan je od najvećih zdravstvenih problema širom svijeta. Pravovremeni početak antibiotske terapije predstavlja jedan od ključnih terapijskih modaliteta u liječenju sepsa [17]. Najčešći bakterijski uzročnici sepsa su *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) i *P. aeruginosa*. Porast AMR među ovim patogenima povezan je sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda [18].

Evropsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (engl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID) objavilo je smjernice za liječenje Gram-negativnih infekcija zasnovane na sistematičnom pregledu kliničkih istraživanja [11]. Kao terapiju prvog izbora za sepsu uzrokovanu *Enterobacterales* rezistentnim na cefalosporine treće generacije preporučuju se karbapenemi (meropenem ili imipenem). U slučaju sepsa uzrokovane karbapenem-rezistentnim *Enterobacterales*, preporučuju se meropenem-vaborbaktam ili ceftazidim-avibaktam [11,19]. Za karbapenem-rezistentne *Enterobacterales* koji su *in vitro* osjetljivi na polimiksine, aminoglikozide ili tigeciklin, ESCMID preporučuje kombinovanu terapiju ovim antibioticima [11].

Prva linija terapije infekcija izazvanih multirezistentnim *P. aeruginosa*, prema smjericama, obuhvata β -laktamske antibiotike (piperacilin-tazobaktam, ceftazidim, cefepim, aztreonam) ili karbapeneme, pri čemu se prednost daje β -laktamima kada je to moguće [19].

Infekcije izazvane karbapenem-rezistentnim *A. baumannii* se liječe ampicilin-sulbaktamom. Međutim, zbog nedostatka čvrstih dokaza za liječenje sojeva rezistentnih i na ampicilin-sulbaktam ne može se preporučiti preferirani antibiotik, te se u slučaju *in vitro* osjetljivosti primjenjuju kolistin ili visoke doze tigeciklina [11]. U terapiji infekcija izazvanih

karbapenem-rezistentnim *A. baumannii* Američko društvo za infektivne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America*, IDSA) preporučuje kombinaciju sulbaktam-durlobaktam sa karbapenemom ili primjenu visokih doza ampicilin-sulbaktama u kombinaciji sa još jednim antibiotikom i to kolistinom, minociklinom, tigeciklinom ili cefiderokolom [19].

Gram-pozitivne bakterije takođe predstavljaju značajan zdravstveni problem, naročito kada su u pitanju multirezistentni sojevi poput MRSA, VRE i *S. pneumoniae* rezistentnog na beta-laktamske antibiotike, koji mogu izazvati teške i životno ugrožavajuće infekcije [20]. Prema važećim evropskim i američkim smjernicama, u empirijskom liječenju Gram-pozitivne septe terapiju prve linije predstavljaju vankomicin i linezolid [17].

1.2.2. Značaj antimikrobne terapije u liječenju urinarnih infekcija

Infekcija urinarnog trakta predstavlja jednu od najčešćih bakterijskih infekcija i jedan od najčešćih razloga prijema u urgentni centar i hospitalizacije. Najčešći uzročnik nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta je *E. coli*, dok su *Enterococcus* spp, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) i *S. aureus* najčešći uzročnici komplikovanih uroinfekcija, iako i *E. coli* može izazvati komplikovanu infekciju urinarnog trakta. Jedan od faktora rizika za razvoj komplikovanih uroinfekcija jeste i prethodna primjena antibiotika [21]. Takođe, infekcije urinarnog trakta predstavljaju jedan od vodećih uzroka sekundarne bakterijemije i urosepse, koja je u najvećem broju slučajeva uzrokovana Gram-negativnim bakterijama [22].

Prema IDSA smjernicama, lijekovi prvog izbora u liječenju infekcija urinarnog trakta bez septičkog šoka su cefalosporini treće ili četvrte generacije, piperacilin/tazobaktam ili fluorohinoloni, dok se u liječenju septe uzrokovane urinarnim infekcijama primjenjuju i karbapenemi. Alternativne terapijske opcije obuhvataju novije β -laktamske antibiotike, cefiderokol i aminoglikozide [22]. U liječenju urinarnih infekcija uzrokovanih karbapenem-rezistentnim *A. baumannii* preferira se kolistin, s obzirom na to da se u urinarnom traktu pretvara u svoj aktivni oblik [19].

Izbor empirijske terapije Gram-pozitivnih urinarnih infekcija uslovljen je etiološkim agensom i obrascima rezistencije, pri čemu, ukoliko postoji osjetljivost, ampicilin ostaje lijek prvog izbora za enterokokne infekcije, dok se kod nekomplikovanog cistitisa preporučuju nitrofurantoin ili fosfomicin [22].

1.2.3. Značaj antimikrobne terapije u liječenju pneumonije

Vanbolnički stečena pneumonija (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP) predstavlja jednu od najčešćih infektivnih bolesti respiratornog sistema i značajan uzrok hospitalizacije i smrtnosti širom svijeta. Posebno težak oblik bolesti predstavlja teška CAP, koja je jedan od najčešćih uzroka razvoja sepse i često zahtijeva prijem u JIL i primjenu invazivne mehaničke ventilacije. Smrtnost kod ovih pacijenata može prelaziti 30%, a u zdravstvenim sistemima sa ograničenim resursima je i viša zbog otežanog pravovremenog prepoznavanja i neadekvatnog liječenje ovih infekcija, jer se u ovim sistemima značajan broj tih pacijenata liječi na bolničkim odjeljenjima nižeg stepena [23]. Među najčešćim uzročnicima izdvajaju se *S. pneumoniae*, rezistentni Gram-negativni patogeni i *S. aureus*, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika poput prethodne hospitalizacije, komorbiditeta i prethodne izloženosti antibioticima [24]. Pravovremena primjena adekvatne antibiotske terapije ima ključni značaj za ishod liječenja, a kod pacijenata bez rizika za infekcije uzrokovane rezistentnim patogenima najčešće se preporučuje kombinacija β -laktamskih antibiotika sa makrolidom ili fluorohinolonom [23,25]. Međutim, porast prevalencije pneumonija uzrokovanih MRSA sojevima i rezistentnim Gram-negativnim bakterijama, uključujući *P. aeruginosa* i *Acinetobacter spp.*, dodatno komplikuje liječenje i naglašava potrebu za racionalnom primjenom antibiotika i pravovremenom deeskalacijom terapije koja je u skladu sa identifikacijom uzročnika i obrascima lokalne rezistencije [23,26].

Bolnički stečena pneumonija (engl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP) predstavlja jednu od najčešćih bolničkih infekcija i značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta, posebno kod pacijenata liječenih u JIL-u. Poseban oblik ove infekcije je ventilatorom-asocirana pneumonija (engl. *ventilator-associated pneumonia*, VAP), koja se razvija kod pacijenata na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji i često je povezana sa produženom hospitalizacijom i lošijim kliničkim ishodima. Najčešći uzročnici HAP/VAP su Gram-negativne bakterije, uključujući *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* i *K. pneumoniae*, kao i MRSA, pri čemu rastuća prevalenca MDR sojeva dodatno komplikuje liječenje. Empirijska terapija najčešće uključuje antibiotike širokog spektra, poput antipseudomonasnih β -laktama, karbapenema, cefalosporina četvrte generacije i glikopeptida kod sumnje na MRSA, uz obaveznu deeskalaciju terapije nakon identifikacije uzročnika i antibiograma [27,28].

1.3. Modaliteti procjene upotrebe antibiotika u bolničkim uslovima

Nepravilna primjena sistemskih antibiotika predstavlja jedan od glavnih problema u bolnicama. Izbjegavanje nepotrebnog propisivanja i adekvatna primjena ovih lijekova mogu doprinijeti smanjenju AMR-e i poboljšanju ishoda liječenja [29]. Jedna od mjera koja se koristi za procjenu upotrebe lijekova jeste standardizovana mjerna jedinica poznata kao definisana dnevna doza (DDD), koju određuje i periodično ažurira Centar za statističku metodologiju lijekova pri SZO, s ciljem unapređenja racionalne i pravilne upotrebe lijekova [30]. SZO definiše DDD kao „pretpostavljenu prosječnu dnevnu dozu održavanja lijeka koji se koristi za glavnu indikaciju kod odraslih“ [31].

Količina upotrijebljenih lijekova najčešće se izražava kao broj DDD na 100 ili 1000 bolesničkih dana, što omogućava bolnicama praćenje sopstvenih trendova u potrošnji lijekova, kao i poređenje sa potrošnjom u drugim zdravstvenim ustanovama, bez obzira na razlike u bolničkim terapijskim vodičima ili osjetljivosti mikroorganizama na antibiotike [29,32]. Standardizacija mjernih jedinica za poređenje podataka u zdravstvu obično se označava kao uporedna analiza (engl. *benchmarking*) [33], a razvoj DDD metodologije imao je značajan doprinos u promociji standardizovanih poređenja u oblasti potrošnje lijekova [34].

Međutim, ova metodologija ima i određena ograničenja. Propisana dnevna doza može značajno varirati u zavisnosti od kliničke indikacije, karakteristika pacijenata i terapijskih odluka pojedinačnih ljekara [35]. Stoga DDD ne odražava nužno stvarno propisanu ili preporučenu dnevnu dozu u kliničkoj praksi [36].

Implementacija programa adekvatnog upravljanja antibioticima u JIL predstavlja poseban izazov zbog učestale primjene antibiotika usljed infekcija uzrokovanih bolničkim sojevima bakterija, naročito multirezistentnih patogena, kao i česte potrebe za empirijskom antibiotskom terapijom. Iako je DDD jedna od najčešće korištenih mjernih jedinica za procjenu potrošnje antibiotika, njena primjena u JIL može biti ograničena. Naime, prosječne doze antibiotika koje se primjenjuju kod kritično oboljelih pacijenata često odstupaju od definisane dnevne doze, što može dovesti do manje pouzdanog praćenja stvarne potrošnje [37].

Evropski centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC), u okviru mreže za nadzor nad primjenom antimikrobnih lijekova (engl. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* – ESAC-Net), objavljuje

referentne podatke o godišnjoj upotrebi antibiotika izraženoj u DDD, s ciljem smanjenja ukupne upotrebe antibiotika do 2030. godine. U 2023. godini srednja vrijednost upotrebe antibiotika u zemljama Evropske unije iznosila je 20 DDD/1000 stanovnika dnevno, od čega je na bolničku potrošnju otpadalo 1,6 DDD/1000 stanovnika dnevno. Ukupna upotreba bila je za 1% veća u odnosu na 2019. godinu i za 4,1 DDD/1000 stanovnika dnevno viša od ciljne vrijednosti postavljene za 2030. godinu. Ukupna upotreba antibiotika u bolnicama u 2023. godini nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na 2019. godinu; međutim, zabilježen je statistički značajan porast upotrebe rezervnih antibiotika, čija je srednja vrijednost iznosila 5,4%, uz raspon između država od 0,7% do 15,9%. Takođe, tokom posmatranog perioda uočen je porast upotrebe drugih antibiotika širokog spektra (glikopeptida, cefalosporina treće i četvrte generacije, karbapenema, fluorohinolona i piperacilina u kombinaciji sa inhibitorima β -laktamaza) u bolničkom okruženju, koja je u 2023. godini iznosila 40,1%, uz raspon vrijednosti između država od 14,2% do 65,0%. Od svih zemalja uključenih u ovu mrežu, jedino je Finska u 2023. godini dostigla cilj smanjenja upotrebe antibiotika postavljen za 2030. godinu [38]. Prema novijim podacima ECDC za 2024. godinu, zabilježeno je blago povećanje ukupne upotrebe antibiotika u odnosu na prethodnu godinu, pri čemu je srednja vrijednost iznosila 20,3 DDD/1000 stanovnika dnevno. Od toga je bolnička upotreba iznosila 1,67 DDD/1000 stanovnika dnevno, dok je srednja vrijednost upotrebe rezervnih antibiotika ostala na istom nivou kao i prethodne godine, odnosno 5,4% [39].

1.4. Pandemija koronavirusa-2 i primjena antibakterijskih lijekova

Veliki teret za zdravstvene sisteme širom svijeta predstavljala je pandemija izazvana koronavirusom-2 (SARS-CoV-2), čije je postojanje prvi put potvrđeno u decembru 2019. godine. Klinička neizvjesnost u liječenju oboljelih od bolesti izazvanom koronavirusom (COVID-19), kao i nedostatak efikasnih terapijskih opcija u ranoj fazi pandemije, doveli su do široke primjene antibiotika [40]. Studije su pokazale da je više od 70% hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 primalo antibiotsku terapiju, najčešće zbog sumnje na bakterijsku koinfekciju [41]. Međutim, detaljne analize su pokazale da je mikrobiološki potvrđena bakterijska infekcija bila prisutna kod svega oko 6% hospitalizovanih pacijenata [42].

Najčešće korišteni antibiotici tokom pandemije pripadali su grupama koje se primjenjuju u liječenju vanbolnički stečene pneumonije, uključujući tetracikline, makrolide i cefalosporine [43]. Istovremeno je zabilježen porast primjene karbapenema, koji su prema klasifikaciji SZO svrstani u grupu antibiotika koji se primjenjuju pod nadzorom [2,44]. Najveća stopa primjene antibiotika zabilježena je kod pacijenata sa teškim oblicima COVID-19, pri čemu je globalni prosjek primjene iznosio oko 81% [2].

Slični trendovi zabilježeni su i u pojedinim zemljama regiona. Na primjer, više od polovine hospitalizovanih COVID-19 pacijenata u bolnicama širom Srbije koristilo je antibiotike već prije prijema u bolnicu, pri čemu je približno trećina pacijenata uzimala više od jednog antibiotika. Nakon hospitalizacije, antibiotici su propisivani kod 72,2% pacijenata uprkos relativno malom broju potvrđenih bakterijskih infekcija i nedostatku jasnih dokaza o kliničkom benefitu antibiotske terapije kod ovih pacijenata [45].

Primjena empirijske antibiotske terapije kod pacijenata sa COVID-19 može povećati rizik od razvoja sekundarnih infekcija uzrokovanih rezistentnim mikroorganizmima [46]. Jedna studija je pokazala da primjena antibiotika u prva dva dana nakon prijema u bolnicu predstavlja značajan faktor rizika za razvoj superinfekcija [47]. Takođe je utvrđeno da je nepravilno propisivanje antibiotika zabilježeno kod 43,8% pacijenata i da je povezano sa povećanjem AMR i pojavom neželjenih reakcija na lijekove [48].

U takvom kontekstu kliničke neizvjesnosti i česte empirijske primjene antibiotika, tokom pandemije su se u terapiji COVID-19 počele primjenjivati različite kombinacije lijekova, uključujući i azitromicin u kombinaciji sa hidroksihlorokinom, iako ova terapija nije bila odobrena za rutinsku primjenu izvan kliničkih ispitivanja. Francuski istraživači su u martu 2020. godine ispitali efikasnost hidroksihlorokina kod hospitalizovanih pacijenata sa potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2, pri čemu je lijek primijenjen kod 20 ispitanika. Rezultati ovog istraživanja ubrzo su objavljeni, ali je rad kasnije povučen zbog zabrinutosti u vezi sa metodologijom istraživanja i pouzdanošću prikazanih rezultata [49]. Kasnije sprovedena meta-analiza, koja je uključivala sedam randomizovanih kliničkih ispitivanja, pokazala je da primjena azitromicina kod pacijenata sa COVID-19 nema značajan uticaj na mortalitet niti na dužinu hospitalizacije, odnosno ne donosi klinički benefit [50]. Istovremeno su brojne studije ukazale na povećan rizik od neželjenih efekata prilikom kombinovane primjene hidroksihlorokina i azitromicina, uključujući produženje QT-intervalu i pojavu srčanih aritmija [51–53].

Uprkos preporukama SZO da se antibiotici primjenjuju samo kod hospitalizovanih pacijenata sa potvrđenom ili visoko suspektom bakterijskom infekcijom, tokom pandemije je zabilježena njihova neopravdana upotreba, posebno kod pacijenata sa blagim i umjerenim oblicima bolesti bez jasnih znakova bakterijske infekcije. Antibiotici mogu imati terapijski značaj kod pacijenata sa potvrđenom bakterijskom infekcijom, kod imunokompromitovanih bolesnika ili kod pacijenata sa produženom hospitalizacijom, zbog povećanog rizika od bakterijske superinfekcije i smrtnog ishoda [54]. Međutim, klinički znaci bakterijske septe često se teško razlikuju od teškog oblika infekcije SARS-CoV-2, zbog čega su mnogi pacijenti empirijski liječeni antibioticima. Jedna od ranijih studija iz Kine pokazala je da je više od 90% pacijenata koji su preminuli od COVID-19 primalo antibiotike, često bez sprovedenih mikrobioloških analiza [55].

Nepravilna i prekomjerna primjena antibiotika, naročito u ranoj fazi pandemije, izazvala je značajnu zabrinutost zbog potencijalnog ubrzavanja razvoja i širenja multirezistentnih bakterija [56]. Brojne studije analizirale su upotrebu antibiotika tokom pandemije i upoređivale je sa periodom prije pandemije [57,58], kao i sa periodom nakon pandemije [59]. Takođe, sprovedeni su sistematski pregledi i meta-analize koji su procjenjivali uticaj povećane primjene antibiotika tokom pandemije na razvoj antimikrobne rezistencije [60–62].

U postpandemijskom periodu zabilježeni su i promijenjeni epidemiološki trendovi pojedinih respiratornih patogena. Tako je u 2023. godini zabilježen porast broja prijavljenih izolata *S. pneumoniae* u odnosu na 2022. godinu, dok je i u 2022. godini zabilježen porast u odnosu na 2021. godinu. Ovaj trend se dijelom može objasniti povećanom cirkulacijom respiratornih infekcija nakon ublažavanja epidemioloških mjera i prestanka restriktivnih mjera tokom kasnijih faza pandemije COVID-19 [63].

Sveukupno posmatrano, dostupni dokazi ukazuju da rutinska primjena antibiotika kod pacijenata sa COVID-19 nije dovela do poboljšanja kliničkih ishoda. Naprotiv, kod pacijenata bez bakterijske infekcije takva terapija može biti potencijalno štetna u poređenju sa pacijentima koji ne primaju antibiotike [64].

1.5. Antimikrobna rezistencija

Rezistencija na antimikrobne lijekove predstavlja pojavu kada mikroorganizam postane rezistentan na djelovanje antimikrobnog lijeka. Kao rezultat AMR imamo neefikasnost terapije uz

veoma teško ili čak nemoguće izlječenje od infekcije, povišen rizik za prenos uzročnika infekcije, rizik od pojave težeg oblika bolesti i smrti [1]. Porast AMR ograničava izbor empirijske terapije i dovodi do prelaska sa oralne na intravensku administraciju lijekova, uključujući sve veću primjenu antibiotika druge linije i antibiotika koji se koriste kao posljednja terapijska opcija [4].

AMR je proces koji nastaje tokom vremena kao posljedica genetskih promjena mikroorganizama. Pojava i širenje AMR značajno su ubrzani djelovanjem ljudskog faktora, prije svega prekomjernom i neadekvatnom upotrebom antimikrobnih lijekova u liječenju, prevenciji i kontroli infekcija kod ljudi, životinja i biljaka [1].

Pored značajnog uticaja na zdravlje ljudi, AMR predstavlja i ozbiljan ekonomski teret za zdravstvene sisteme i nacionalne ekonomije. Ona dovodi do povećanih troškova zdravstvene zaštite usljed potrebe za skupljim terapijskim opcijama. Takođe, može imati i negativne posljedice na poljoprivrednu produktivnost zbog širenja rezistentnih bakterija u veterinarskoj medicini što otežava liječenje infekcija kod životinja i dovodi do ekonomskih gubitaka u stočarskoj proizvodnji [65]. AMR predstavlja globalni problem koji pogađa sve zemlje bez obzira na nivo ekonomskog razvoja. Faktori koji doprinose njenom razvoju uključuju nedostatak pristupa čistoj vodi i adekvatnim sanitarnim uslovima, kako za ljude tako i za životinje, nedovoljnu prevenciju i kontrolu infekcija u zdravstvenim ustanovama, domaćinstvima i farmama, ograničenu dostupnost kvalitetnih vakcina, dijagnostičkih sredstava i lijekova, kao i nedostatak znanja, svijesti i odgovarajuće regulatorne regulative. Stanovništvo u zemljama sa niskim i srednjim prihodima (engl. *low- and middle-income countries*, LMICs) posebno je pogođeno pokretačima i posljedicama AMR [1].

Procjenjuje se da svake godine na globalnom nivou oko 700 000 ljudi umre od infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnim na antibiotike, a predviđanja ukazuju da bi do 2050. godine taj broj mogao porasti na čak 10 miliona smrtnih slučajeva godišnje, pri čemu bi se čak 90% tih slučajeva odnosilo na LMICs [66]. U zemljama Evropske unije trenutno se bilježi više od 35 000 smrtnih slučajeva godišnje povezanih sa AMR [67]. Međutim, većina dostupnih podataka potiče iz razvijenih zemalja koje imaju uspostavljene sisteme nadzora, dok su podaci iz zemalja u razvoju često ograničeni ili se uopšte ne prikupljaju [18]. S obzirom na nedostatak novih antimikrobnih lijekova, racionalna i kontrolisana primjena postojećih antibiotika predstavlja ključnu strategiju za očuvanje njihove efikasnosti, kao i za prevenciju i kontrolu širenja AMR [68].

1.5.1. Globalni trendovi antimikrobne rezistencije

Praćenje trendova antimikrobne rezistencije na globalnom, regionalnom i nacionalnom nivou od ključnog je značaja za razumijevanje širenja rezistentnih patogena i planiranje strategija za njihovu kontrolu. Prema podacima iz GLASS izvještaja, u 2020. godini zabilježen je porast antimikrobne rezistencije za više od 15% u odnosu na 2017. godinu kod pojedinih značajnih patogena, uključujući *E. coli* na meropenem i cefalosporine treće generacije, *Salmonella* spp. na ciprofloksacin te *Neisseria gonorrhoeae* na azitromicin [6]. Takođe, na globalnom nivou porast AMR zabilježen je kod približno 40% kombinacija patogen–antibiotik koje su praćene u periodu od 2018. do 2023. godine [4].

1.5.2. Antimikrobna rezistencija u Evropi

U evropskom regionu, prema podacima Programa za nadzor antimikrobne rezistencije centralne Azije i Evrope (engl. *Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance*, CAESAR), u 2023. godini 36% zemalja prijavilo je rezistenciju *K. pneumoniae* na karbapeneme od 25% ili više, s tim da u južnim i istočnim dijelovima Evrope ona često prelazi 50% [63,69].

Visoki procenti rezistencije zabilježeni su i kod *Acinetobacter* spp. Rezistenciju *Acinetobacter* spp. na karbapeneme od 50% ili više prijavilo je 18 (43%) od 42 zemlje, pri čemu većina tih zemalja pripada južnom i istočnom dijelu Evrope [63,69].

U 2023. godini rezistenciju *E. coli* na fluorohinolone od 25% ili više prijavile su 23 (52%) zemlje, dok je rezistenciju od 50% ili više prijavilo šest (14%) zemalja. Rezistenciju *E. coli* na cefalosporine treće generacije veću od 50% prijavilo je šest (14%) zemalja [63,69].

Velike razlike među evropskim regionima uočene su i u rezistenciji *P. aeruginosa* na karbapeneme. U 2023. godini dvije (5%) od ukupno 43 zemlje prijavile su rezistenciju manju od 5%, dok je sedam (16%) zemalja prijavilo rezistenciju od 50% ili više [63,69].

Kada je riječ o Gram-pozitivnim bakterijama, u 2023. godini samo dvije (5%) zemlje prijavile su udio MRSA iznad 50%. Istovremeno je rezistenciju *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) na vankomicin od 50% ili više prijavilo pet (13%) od ukupno 40 zemalja [63,69].

Prema podacima CAESAR mreže, *E. coli*, *S. aureus* i *K. pneumoniae* bili su najčešće prijavljivani izolati u periodu od 2021. do 2023. godine. U 2023. godini, u poređenju sa 2019. godinom, najveći porast u ukupnom broju prijavljenih izolata zabilježen je za *E. faecium* (+59%), *K. pneumoniae* (+57%), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (+48%) i *S. aureus* (+34%) [63].

Posebnu zabrinutost izaziva visok nivo rezistencije *K. pneumoniae* na cefalosporine treće generacije i karbapeneme, kao i rezistencija *Acinetobacter* spp. na karbapeneme, što ukazuje na širenje rezistentnih sojeva u zdravstvenim ustanovama i značajno ograničava terapijske opcije za liječenje infekcija uzrokovanih ovim patogenima [63].

1.5.3. Antimikrobna rezistencija u zemljama regiona

U zemljama regiona jugoistočne Evrope zabilježene su izrazito visoke stope rezistencije pojedinih bolničkih patogena. Rezistencija *K. pneumoniae* na karbapeneme u 2023. godini iznosila je 65% u Srbiji, dok je u većini drugih zemalja regiona bila niža od 50%. Sličan trend zabilježen je i kod *Acinetobacter* spp, gdje rezistencija na karbapeneme prelazi 95% u Srbiji, Hrvatskoj i Sjevernoj Makedoniji, dok je u Crnoj Gori iznosila 94%, u Mađarskoj 46%, a u Sloveniji 23%. Visoka stopa rezistencije *E. coli* na fluorohinolone zabilježena je u Sjevernoj Makedoniji (65%) i Crnoj Gori (51%). Rezistenciju *P. aeruginosa* na karbapeneme od 50% ili više u 2023. godini prijavile su Srbija i Sjeverna Makedonija [63,69].

U 2023. godini Sjeverna Makedonija je prijavila rezistenciju *E. faecium* na vankomicin od 50% ili više [63,69].

1.5.4. Antimikrobna rezistencija u Bosni i Hercegovini

U Bosni i Hercegovini (BiH) u 2023. godini rezistencija *K. pneumoniae* na karbapeneme iznosila je 45%. Rezistencija *P. aeruginosa* na karbapeneme iznosila je 37%, dok je rezistencija *E. coli* na cefalosporine treće generacije iznosila 22%. Takođe, u BiH rezistencija *Acinetobacter* spp. na karbapeneme prelazi 95% [63,69].

Kada je riječ o Gram-pozitivnim bakterijama, udio MRSA u BiH iznosio je 21,6%, dok je rezistencija *E. faecium* na vankomicin iznosila 50% ili više [63,69].

1.6. Uticaj primjene antibiotika na lanac ishrane, životnu sredinu i globalno zdravlje

Prema SZO, antimikrobna rezistencija danas predstavlja jednu od najozbiljnijih prijetnji globalnom javnom zdravlju, sigurnosti hrane i ekonomskom razvoju. Iako je pojava rezistencije prirodan proces, zloupotreba antibiotika u liječenju ljudi i životinja značajno je ubrzala njeno širenje [14].

1.6.1. Uticaj antimikrobne rezistencije na globalno zdravlje

Porast AMR značajno otežava liječenje brojnih bakterijskih infekcija. Prema podacima iz GLASS izvještaja iz 2022. godine, *E. coli* predstavlja najčešći patogen odgovoran za dvije najčešće prijavljivane infekcije – sepsu i infekciju urinarnog trakta. Posebnu zabrinutost izaziva visok nivo rezistencije bakterija koje uzrokuju sepsu. Cefalosporini treće generacije predstavljaju lijekove prvog izbora u empirijskoj terapiji sepse, međutim rezistencija najčešćih uzročnika sepse, *E. coli* i MRSA, iznosi 41,8%, odnosno 34,7%. Takođe, prijavljen je veoma visok nivo rezistencije *K. pneumoniae*, trećeg najčešćeg uzročnika sepse, na cefalosporine treće (59–64,7%, u zavisnosti od lijeka) i četvrte generacije (57,4%). Životno ugrožavajuće infekcije, poput sepse, koje su rezistentne na ove lijekove dovode do povećane primjene karbapenema kao antibiotika „posljednje linije“, što dodatno doprinosi razvoju rezistencije na ove lijekove i pogoršanju ishoda liječenja. Visok nivo rezistencije *K. pneumoniae* zabilježen je i na lijek sulfametoksazol/trimetoprim (61,3%) [6].

Rezistencija *Acinetobacter* spp, koji je jedan od vodećih uzročnika sepse u bolničkim uslovima, iznosi 69–73,4% na karbapeneme (u zavisnosti od lijeka) i 56–56,3% na aminoglikozide [6].

Kada je riječ o infekcijama urinarnog trakta, rezistencija *E. coli* na antibiotike prvog izbora, kao što su ampicilin i sulfametoksazol/trimetoprim, kao i na fluorohinolone kao lijekove druge linije, prelazi 20%, što predstavlja značajan globalni javnozdravstveni problem [6].

Zbog sve veće rezistencije, trenutno dostupni antibiotici u pojedinim slučajevima postaju neefikasni u liječenju uobičajenih bakterijskih infekcija. U mnogim zemljama pokazano je da više od 50% pacijenata sa infekcijom uzrokovanom *K. pneumoniae* ne reaguje na terapiju karbapenemima [70]. Takođe, rezervni antibiotici poput kolistina i vankomicina postaju sve manje

efikasni protiv multirezistentnih *Enterobacteriaceae* i vankomicin-rezistentnog *S. aureus* [71,72]. Nedostatak djelotvornih terapijskih opcija dovodi do produžene hospitalizacije, značajnog porasta troškova liječenja i povećanog mortaliteta [73].

1.6.2. Uloga lanca hrane u razvoju i širenju antimikrobne rezistencije

Antibiotici se široko koriste u stočarskoj proizvodnji, uključujući uzgoj pilića, svinja, goveda i ribe. U pojedinim zemljama, poput Vijetnama, više od 70% ukupno proizvedenih antibiotika koristi se u životinjskoj industriji, uglavnom za promociju rasta i prevenciju bolesti [74]. Procjenjuje se da će do 2030. godine primjena antibiotika u poljoprivrednom sektoru porasti za oko 67% u određenim zemljama u razvoju [75]. Ovakva široka primjena antibiotika u stočarstvu smatra se jednim od faktora koji doprinose ubrzanom razvoju AMR i predstavlja potencijalnu prijetnju javnom zdravlju [76].

Rezistentne bakterije mogu se prenijeti sa životinja na ljude putem direktnog kontakta sa životinjama ili farmerima, konzumacijom kontaminiranih prehrambenih proizvoda, kao i preko životinjskih izlučevina i njima zagađene životne sredine. Više od 90% antibiotika primijenjenih kod životinja izlučuje se putem urina i fecesa, nakon čega dospijeva u zemljište i podzemne vode, utičući na mikrobiom životne sredine. Kao posljedica toga, prehrambeni proizvodi životinjskog porijekla, kao i voda i zemljište, mogu biti kontaminirani rezistentnim bakterijama i genima rezistencije [76].

Tokom proizvodnje pojedinih prehrambenih proizvoda namjerno se dodaju probiotici, starter kulture za fermentaciju, bakteriofagi i mikroorganizmi za biokonzervaciju [77]. Probiotske bakterije, poput rodova *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* i *Pediococcus*, često se koriste u fermentaciji hrane, ali mogu sadržavati gene rezistencije koji se mogu prenijeti na druge bakterije [78]. Pokazano je da pojedine vrste *Lactobacillus* i *Enterococcus* nose prenosive gene rezistencije, uključujući *tet*, *cat*, *blaZ* i *ermB*, dok su pojedine studije dokumentovale prenos gena rezistencije *erm* i *tet* iz bakterija roda *Bifidobacterium* na bakterije u ljudskom mikrobiomu [79].

Pored antibiotika, značajnu ulogu u horizontalnom prenosu gena AMR ima i prisustvo teških metala u životnoj sredini. Joni metala mogu podstaći prenos gena rezistencije indukujući stvaranje reaktivnih oblika kiseonika u bakterijskim ćelijama, što dovodi do oksidativnog stresa i

povećane permeabilnosti ćelijske membrane. Brojne studije su pokazale da je obogaćenje gena rezistencije direktno povezano sa koncentracijom teških metala u životnoj sredini [80,81].

1.6.3. Uticaj antimikrobne rezistencije na ekonomiju

Ekonomski uticaj AMR je značajan i u stalnom porastu. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) troškovi liječenja pacijenata sa infekcijama rezistentnim na antibiotike procjenjuju se na između 18 588 i 29 069 američkih dolara po pacijentu. Direktni ekonomski gubici uzrokovani ovim infekcijama procjenjuju se na oko 20 milijardi dolara u SAD-u i 42 milijarde dolara u Kini, dok ukupni društveno-ekonomski teret iznosi približno 35, odnosno 77 milijardi dolara godišnje [73].

U Evropi AMR predstavlja značajno ekonomsko opterećenje procijenjeno na oko 1,5 milijardi eura godišnje, od čega se više od 900 miliona eura odnosi na bolnički sektor. Procjenjuje se da će do 2050. godine antimikrobna rezistencija rezultirati sa dodatnih 569 miliona bolničkih dana godišnje [82].

Dugoročne projekcije ukazuju da će AMR imati ozbiljne posljedice i na globalnu ekonomiju. Predviđa se da bi do 2050. godine globalni bruto prihod mogao opasti za oko 3,8% u visoko razvijenim zemljama i za 1% u zemljama u razvoju, dok bi ukupno globalno ekonomsko opterećenje povezano sa AMR moglo dostići oko 120 biliona američkih dolara [73].

1.7. Principi antimikrobnog testiranja osjetljivosti bakterija prema EUCAST smjernicama

Evropski komitet za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) predstavlja evropski standard za određivanje i interpretaciju antimikrobne osjetljivosti bakterija, sa ciljem harmonizacije laboratorijskih metoda i kliničke interpretacije rezultata testiranja osjetljivosti na antibiotike. EUCAST klasifikacija zasniva se na određivanju kliničkih graničnih vrijednosti (engl. *breakpoints*), koje predstavljaju definisane koncentracije antibiotika ili vrijednosti zona inhibicije rasta bakterija na osnovu kojih se izolati klasifikuju kao osjetljivi (S), osjetljivi uz povećanu izloženost (I) ili rezistentni (R). Ove granične vrijednosti određuju se integracijom

farmakokinetičkih i farmakodinamskih parametara antibiotika, mikrobioloških karakteristika bakterija, distribucije minimalnih inhibitornih koncentracija i kliničkih ishoda liječenja [83].

Prema EUCAST definiciji, kategorija „S” podrazumijeva veliku vjerovatnoću terapijskog uspjeha pri standardnom režimu doziranja antibiotika, dok kategorija „I” označava povećanu vjerovatnoću uspjeha ukoliko se poveća izloženost antibiotiku, na primjer primjenom većih doza, produženom infuzijom ili postizanjem viših koncentracija lijeka na mjestu infekcije. Kategorija „R” označava veliku vjerovatnoću terapijskog neuspjeha čak i pri povećanoj izloženosti antibiotiku. Uvođenjem redefinisane kategorije „I” EUCAST je nastojao da podstakne racionalniju primjenu antibiotika i optimizaciju terapijskih režima, naročito u liječenju infekcija uzrokovanih bakterijama sa smanjenom osjetljivošću [84,85].

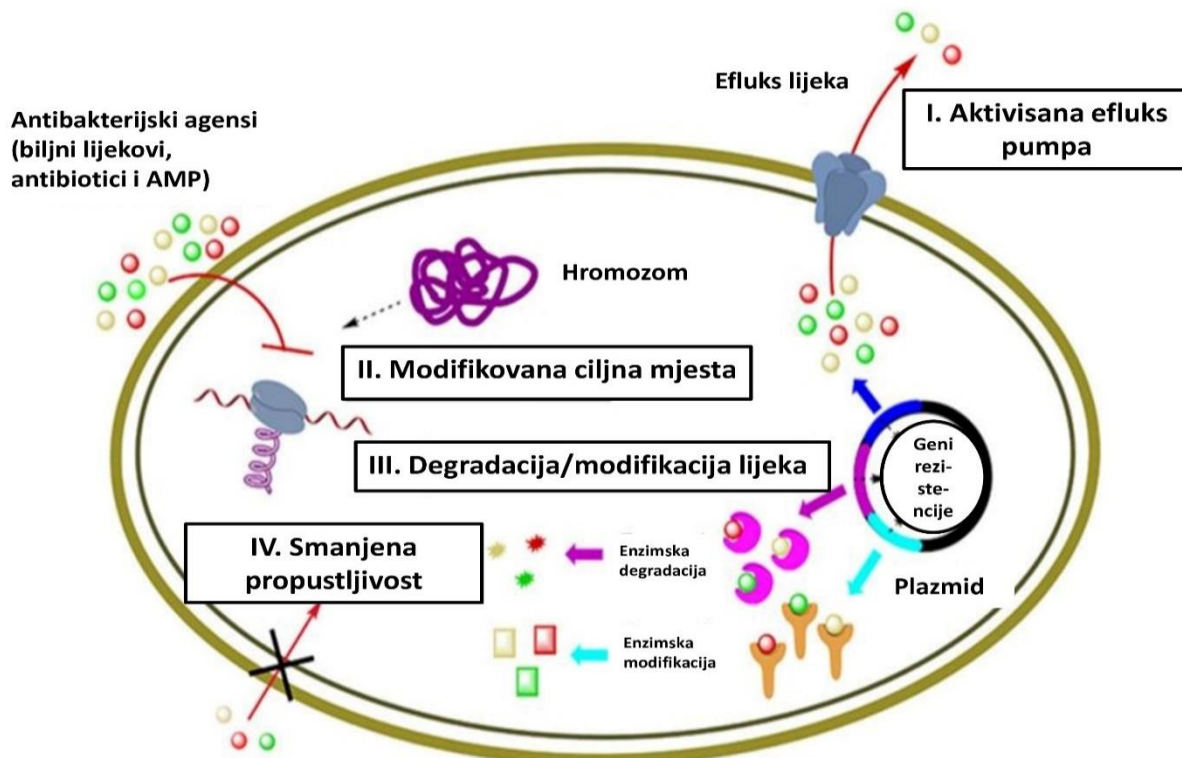
1.8. Mehanizmi antimikrobne rezistencije

Široka i često neracionalna primjena antibiotika dovela je do brzog širenja gena AMR širom svijeta, pri čemu se rezistencija često javlja ubrzo nakon uvođenja novih antibiotika i dalje prenosi među bakterijama ljudskog i životinjskog porijekla, ali i među mikroorganizmima u životnoj sredini [14].

Bakterije otporne na antibiotike sposobne su da prežive i proliferiraju u prisustvu antibakterijskih lijekova, što značajno otežava liječenje infekcija. Kao odgovor na rastući problem AMR, sve veća pažnja usmjerena je na razvoj alternativnih terapijskih pristupa, među kojima se posebno izdvajaju antimikrobni peptidi (AMP) kao dio urođenog imunog sistema sa širokim spektrom djelovanja i manjom vjerovatnoćom razvoja rezistencije [14,86]. Pored toga, značajan potencijal imaju i prirodni proizvodi biljnog porijekla, čija se antibakterijska aktivnost povezuje sa različitim bioaktivnim komponentama, što ih čini mogućim dopunskim ili alternativnim strategijama u borbi protiv AMR [87].

AMR bakterija može biti intrinzička (urođena) ili stečena. Intrinzička rezistencija uključuje mehanizme poput aktivacije efluks pumpi i modifikacije spoljašnje membrane, dok stečena rezistencija nastaje usljed mutacija dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) ili horizontalnog prenosa gena, uz dodatne mehanizme kao što su modifikacija ciljnih mjesta i enzimska inaktivacija antibiotika [88]. Glavni mehanizmi bakterijske rezistencije na antibiotike prikazani su na Slici 2.

U posljednjim godinama zabilježen je značajan porast multirezistentnih patogena na globalnom nivou, među kojima se posebno izdvajaju *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* i vrste roda *Enterobacter*, poznate pod akronimom ESKAPE. Ovi patogeni posjeduju različite intrinzičke mehanizme, ali i sposobnost sticanja novih gena rezistencije, što značajno doprinosi njihovoj otpornosti i kliničkom značaju [15,89].



Slika 2. Mehanizmi antimikrobne rezistencije. (Preuzeto i prilagođeno iz: Li i sar. [14])

1.8.1. Stvaranje biofilma bakterija i razvoj infekcije

Biofilm predstavlja organizovanu zajednicu mikroorganizama koja se formira na biotičkim ili abiotičkim površinama, gdje su ćelije povezane ekstracelularnom polimernom matricom (engl. *extracellular polymeric substance*, EPS) [90,91]. Ova matrica omogućava prelazak iz reverzibilne u ireverzibilnu fazu vezivanja, obezbjeđuje stabilnost biofilma i štiti mikroorganizme od spoljašnjih uticaja, uključujući djelovanje antibiotika. Biofilm tako omogućava dugotrajno

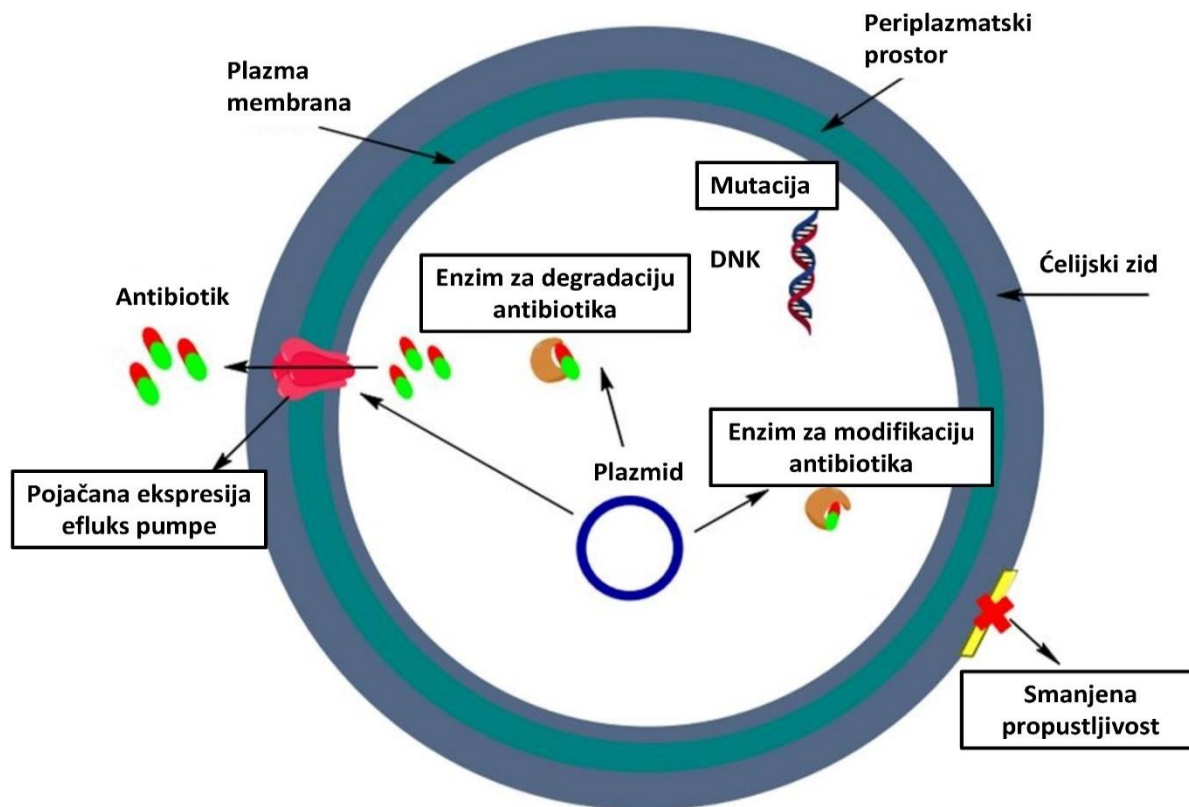
preživljavanje, rast i međusobnu komunikaciju mikroorganizama, što ga čini važnim mehanizmom u razvoju AMR [91-93].

Sposobnost formiranja biofilma imaju i Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije. Proces započinje adhezijom bakterija na odgovarajuću površinu, nakon čega slijedi proliferacija i formiranje trodimenzionalnih struktura stabilizovanih EPS matricom [94-96]. Poseban klinički značaj imaju infekcije nastale usljed formiranja bakterijskog biofilma a koje su povezane sa prisustvom medicinskih sredstava, naročito katetera, koje mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija [97]. Dominantni uzročnici ovih infekcija su Gram-negativne bakterije, poput *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. i *Klebsiella* spp, koje mogu dovesti do razvoja sepsa, dok su kod urinarnih infekcija povezanih sa prisustvom katetera najčešći uzročnici *E. coli*, *E. faecalis* i *P. mirabilis* [98].

Biofilm je takođe povezan sa hroničnim i infekcijama koje se teško liječe, uključujući infekcije respiratornog, urinarnog i kardiovaskularnog sistema [99,100]. Njegovo prisustvo značajno smanjuje efikasnost antibiotika i doprinosi perzistenciji infekcija i razvoju multirezistentnih sojeva [101]. Ovi mehanizmi su od posebnog značaja u bolničkom okruženju, gdje povećana upotreba antibiotika dodatno pojačava selekcijski pritisak i doprinosi širenju AMR.

1.8.2. Mehanizmi rezistencije na antimikrobne lijekove kod Gram-pozitivnih bakterija

Rezistencija Gram-pozitivnih bakterija na antibiotike može nastati putem dva osnovna mehanizma: enzimске degradacije antibiotika produkcijom β -laktamaza i smanjenja afiniteta ciljnog mjesta djelovanja antibiotika. Ovaj drugi mehanizam uključuje promjene u proteinima koji vezuju penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBP), koje mogu nastati preuzimanjem egzogene DNK ili mutacijama u genima koji kodiraju ove proteine [102,103]. Mehanizmi rezistencije Gram-pozitivnih bakterija u odnosu na mjesto njihovog nastanka unutar bakterijske ćelije prikazani su na Slici 3.



Slika 3. Mehanizmi rezistencije Gram-pozitivnih bakterija. (Preuzeto i prilagođeno iz: Jubeh i sar. [104])

Rezistencija Gram-pozitivnih bakterija razvija se kroz različite mehanizme u zavisnosti od klase antibiotika. β -laktamski antibiotici inhibiraju sintezu ćelijskog zida vezivanjem za PBP, dok rezistencija nastaje produkcijom β -laktamaza ili pojavom izmijenjenih PBP proteina, poput PBP2a kod meticilin-rezistentnih sojeva [105].

Glikopeptidi djeluju inhibicijom sinteze ćelijskog zida, a rezistencija je povezana sa *van* genskim klasterima koji smanjuju afinitet antibiotika [106]. Fluorohinoloni inhibiraju DNK girazu i topoizomerazu IV, dok mutacije u odgovarajućim genima dovode do rezistencije [107,108]. Aminoglikozidi djeluju na 30S ribozomsku podjedinicu, a rezistencija se razvija enzimskom modifikacijom antibiotika ili aktivacijom efluks mehanizama [109].

Makrolidi i oksazolidinoni, poput linezolida, inhibiraju sintezu proteina vezivanjem za 50S podjedinicu ribozoma, pri čemu rezistencija najčešće nastaje metilacijom 23S ribozomalne ribonukleinske kiseline (rRNK) ili mutacijama u ribozomalnim strukturama [105,110].

1.8.2.1. *Staphylococcus aureus*

Stafilokoke su Gram-pozitivne koke, među kojima *S. aureus* predstavlja jednog od najznačajnijih uzročnika bolničkih i vanbolničkih infekcija, uključujući infekcije kože, respiratornog trakta, infekcije povezane sa prisustvom medicinskih sredstava i infektivni endokarditis [111]. Rezistencija ovog patogena razvila se ubrzo nakon uvođenja penicilina, prvenstveno produkcijom β -laktamaza, dok je pojava meticilin-rezistentnog *S. aureus* (MRSA) rezultat ekspresije PBP2a proteina sa smanjenim afinitetom za β -laktamske antibiotike [112,113]. Dalji razvoj rezistencije doveo je do pojave sojeva sa smanjenom osjetljivošću na vankomicin (engl. *vancomycin-intermediate S. aureus*, VISA) ili rezistencijom na vankomicin (engl. *vancomycin-resistant S. aureus*, VRSA), pri čemu su mehanizmi povezani sa zadebljanjem ćelijskog zida ili sticanjem *vanA* gena [114].

Pored toga, *S. aureus* može razviti rezistenciju i na druge grupe antibiotika, uključujući fluorohinolone (mutacije ciljnih enzima uključenih u replikaciju DNK i efluks), makrolide i linkozamide (*erm* geni), aminoglikozide (enzimska modifikacija), kao i tetracikline i sulfametoksazol/trimetoprim putem različitih genetskih mehanizama [113,115-117]. Uprkos razvoju novih antibiotika, poput linezolida i daptomicina, pojava rezistencije i na ove antibiotike dodatno komplikuje terapiju infekcija uzrokovanih ovim patogenom i naglašava njegov značaj u kontekstu AMR [118].

1.8.2.2. *Staphylococcus epidermidis*

S. epidermidis koristi ekstracelularni polisaharidni matriks, odnosno sposobnost formiranja biofilma, kao jedan od mehanizama antimikrobne rezistencije, čime se smanjuje penetracija i permeabilnost antibiotika. Većina bolničkih izolata ove bakterije predstavlja meticilin-rezistentne sojeve, što je posljedica prenosa gena rezistencije *mecA*, koji kodira protein koji vezuje penicilin PBP2a. Pored toga, prijavljeni su i sojevi rezistentni na fluorohinolone i vankomicin [119].

1.8.2.3. *Enterococcus species*

Enterokoke su Gram-pozitivne bakterije koje čine dio normalne crijevne mikrobiote, pri čemu su *E. faecalis* i *E. faecium* najznačajniji humani patogeni, posebno u bolničkom okruženju i kod imunokompromitovanih pacijenata uzrokujući ozbiljne i životno-ugrožavajuće infekcije [120]. *E. faecium* se smatra izrazito multirezistentnim, a rezistencija na β -laktamske antibiotike povezana je sa promjenama PBP proteina, naročito prisustvom gena *pbp5*, što dovodi do smanjenog afiniteta za antibiotike [121,122]. Široka primjena vankomicina dovela je do pojave VRE, kod kojih geni *van* (posebno *vanA*) uzrokuju promjenu ciljnog mjesta djelovanja antibiotika i značajno smanjuju njegovu efikasnost [123]. Pored toga, rezistencija na aminoglikozide, fluorohinolone i druge antibiotike dodatno doprinosi ograničenim terapijskim opcijama i čini enterokoke važnim uzročnicima bolničkih infekcija povezanih sa AMR [124].

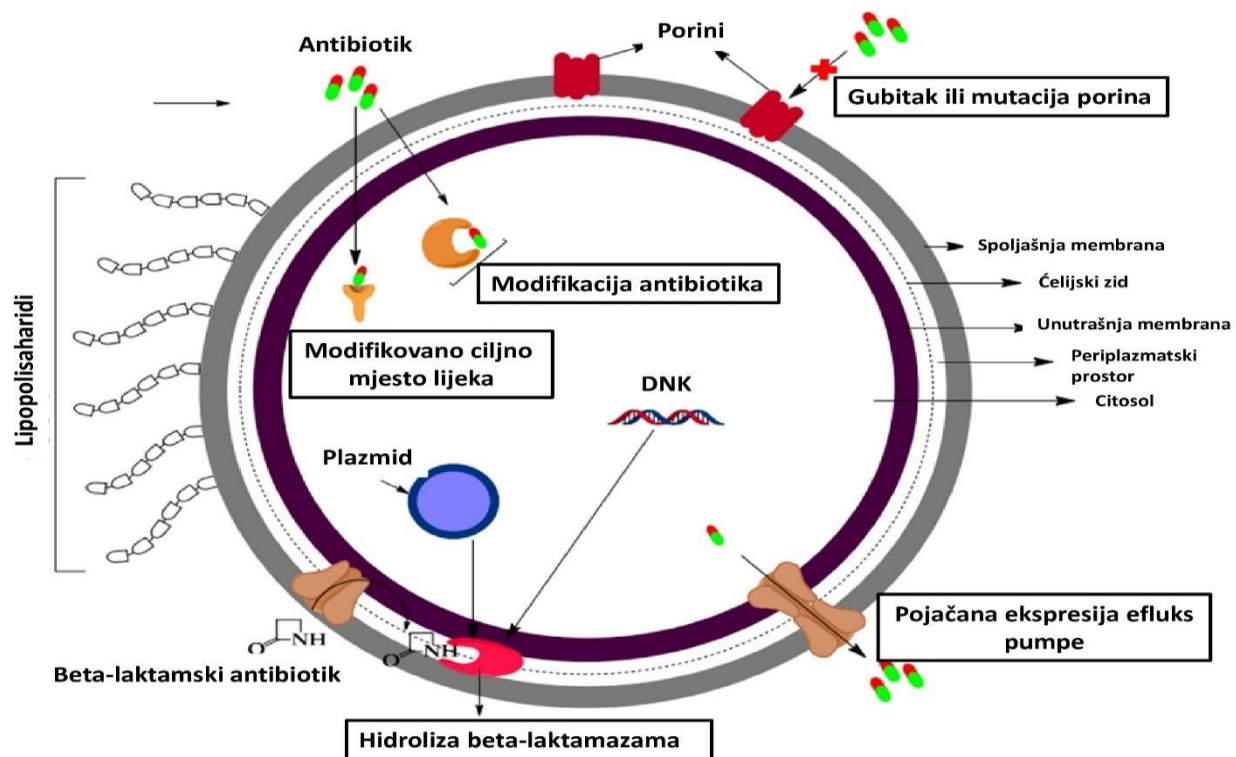
1.8.2.4. *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae je Gram-pozitivni patogen koji kolonizuje gornje disajne puteve i uzrokuje širok spektar infekcija, uključujući pneumoniju, meningitis i druge respiratorne infekcije [104]. Razvoj antimikrobne rezistencije kod ovog patogena, posebno na penicilin, povezan je sa promjenama PBP-a, koje nastaju mutacijama ili horizontalnim prenosom genetskog materijala [125,126]. Rezistencija na makrolide široko je rasprostranjena i najčešće je posredovana genima *erm(B)* i *mef(A)*, dok su dodatni mehanizmi povezani sa mutacijama u ribozomalnim strukturama. Takođe je opisana rezistencija na fluorohinolone, tetracikline i sulfametoksazol/trimetoprim, što ukazuje na sve veći značaj ovog patogena u kontekstu multirezistencije i izazova u liječenju pneumokoknih infekcija [127].

1.8.3. Mehanizmi rezistencije na antimikrobne lijekove kod Gram-negativnih bakterija

Gram-negativne bakterije posjeduju složenu strukturu ćelijskog zida sa spoljašnjom membranom koja značajno doprinosi njihovoj intrinzičnoj otpornosti na antibiotike, ograničavajući ulazak lijekova putem porina i smanjenjem permeabilnosti [128-130].

Antimikrobna rezistencija kod ovih bakterija razvija se kombinacijom enzimskih mehanizama, poput produkcije β -laktamaza i enzima koji modifikuju aminoglikozide, te neenzimskih mehanizama, uključujući promjene porina, aktivaciju efluks pumpi i mutacije ciljnih mjesta. Dodatno, horizontalni prenos gena putem plazmida i drugih mobilnih genetskih elemenata značajno doprinosi širenju rezistencije [131]. Zbog ovih mehanizama, Gram-negativni patogeni predstavljaju jedan od najvećih izazova u bolničkom okruženju, posebno kao uzročnici teških nozokomijalnih infekcija u JIL, gdje dominiraju vrste iz porodice *Enterobacteriaceae* i nefermentišući bacili poput *P. aeruginosa* i *A. baumannii* [132]. Mehanizmi rezistencije Gram-negativnih bakterija prikazani su na Slici 4.



Slika 4. Struktura i mehanizmi antimikrobne rezistencije Gram-negativnih bakterija. (Preuzeto i prilagođeno iz: Breijyeh i sar. [132])

1.8.3.1. *Enterobacteriaceae*

Bakterije iz porodice *Enterobacteriaceae* predstavljaju važne Gram-negativne patogene odgovorne za veliki broj bolničkih i vanbolničkih infekcija, uključujući infekcije urinarnog trakta,

sepsu i pneumonije. Među njima se posebno izdvajaju *E. coli*, *Klebsiella* spp. i *Enterobacter* spp. Njihova sposobnost razvoja AMR povezana je prvenstveno sa produkcijom β -laktamaza proširenog spektra (engl. *extended-spectrum β -lactamases*, ESBL), ali i drugim mehanizmima poput smanjene permeabilnosti i horizontalnog prenosa gena rezistencije [133]. Poseban klinički značaj imaju karbapenem-rezistentni sojevi, kod kojih rezistencija može biti posljedica produkcije karbapenemaza i povezana je sa težim kliničkim ishodima [134,135].

K. pneumoniae predstavlja jednog od najznačajnijih uzročnika bolničkih infekcija, sa izraženom sposobnošću razvoja multirezistencije. Produkcija ESBL i karbapenemaza, naročito enzima kodiranih genom *blaNDM*, doprinosi rezistenciji na širok spektar antibiotika, uključujući β -laktame, fluorohinolone i aminoglikozide. Multirezistentni sojevi ovog patogena predstavljaju značajan terapijski izazov, jer su često povezani sa ograničenim terapijskim opcijama i većim rizikom od nepovoljnih ishoda liječenja [14,70].

E. coli je najčešći uzročnik infekcija urinarnog trakta, ali i značajan patogen u bolničkom okruženju. Sojevi koji produkuju ESBL i pAmpC enzime često pokazuju rezistenciju na više klasa antibiotika, uključujući peniciline, fluorohinolone, aminoglikozide i sulfametoksazol/trimetoprim. Zbog toga se karbapenemi često koriste kao terapija izbora u liječenju teških infekcija, ali njihova povećana upotreba dodatno doprinosi razvoju rezistencije i pojavi karbapenem-rezistentnih sojeva [136].

1.8.3.2. *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii je aerobna Gram-negativna bakterija i jedan od najznačajnijih predstavnika takozvanih „ESKAPE“ patogena, poznat po izraženoj sposobnosti razvoja multirezistencije i ulozi u bolničkim infekcijama [137]. Njegova otpornost na antibiotike rezultat je kombinacije mehanizama, uključujući produkciju različitih klasa β -laktamaza (uključujući karbapenemaze), aktivaciju efluks pumpi, smanjenu permeabilnost spoljašnje membrane i enzimsku modifikaciju aminoglikozida. Dodatno, horizontalni prenos gena putem plazmida i integrona značajno doprinosi širenju rezistencije. Zbog česte rezistencije na karbapeneme, terapijske opcije su ograničene i često uključuju tigeciklin, polimiksine i kombinovanu terapiju, iako se sve češće bilježi i rezistencija na ove lijekove, što ovaj patogen svrstava među prioritete za razvoj novih antimikrobnih agenasa [137,138].

1.8.3.3. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa je oportunistički Gram-negativni patogen i član ESKAPE grupe, značajan uzročnik bolničkih infekcija, posebno kod kritično oboljelih i imunokompromitovanih pacijenata. Njegova intrinzična i stečena rezistencija zasniva se na smanjenoj permeabilnosti spoljašnje membrane, pojačanoj aktivnosti efluks pumpi, produkciji β -laktamaza (uključujući inducibilnu AmpC), kao i mutacijama gena koji kodiraju porine i druge membranske proteine. Rezistencija na aminoglikozide dodatno je posredovana enzimskom modifikacijom antibiotika. Zbog ograničenih terapijskih opcija kod multirezistentnih sojeva, često se primjenjuju kombinovane terapije i rezervni antibiotici poput kolistina, što dodatno naglašava klinički značaj ovog patogena u kontekstu AMR [132,139].

1.9. Značaj i opravdanost istraživanja

Bosna i Hercegovina, kao tipičan primjer sistema sa ograničenim resursima (engl. *low-resource setting*, LRS), tokom pandemije COVID-19 takođe se suočila sa ograničenom dostupnošću savremenih terapijskih opcija za liječenje najtežih oblika ove bolesti. U tom periodu dodatno su do izražaja došle strukturne slabosti zdravstvenog sistema karakteristične za LRS, što je bilo evidentno i u našem zdravstvenom sistemu. U takvim okolnostima povećan je rizik od iracionalne primjene antibiotika, posebno usljed kliničke nesigurnosti i ograničenih terapijskih alternativa [47,140] što, u kombinaciji sa visokim procentom bolničkih infekcija, posebno onima uzrokovanim gram-negativnim patogenima, čine LRS podložnijim porastu AMR povezane s pandemijom COVID-19 [141].

Iako je u Republici Srpskoj, jednom od dva entiteta Bosne i Hercegovine sa približno 1,4 miliona stanovnika, objavljeno više studija koje se bave upotrebom antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti [142-144], istraživanja u bolničkom okruženju su izuzetno rijetka. Do sada je dostupna samo jedna studija koja je analizirala upotrebu antibiotika u opštoj bolnici [145].

Nekontrolisana i nepravilna primjena antibiotika značajno doprinosi porastu AMR mikroorganizama [32]. AMR povećava rizik od nepovoljnih ishoda liječenja, širenja zaraznih bolesti, razvoja životno ugrožavajućih stanja i smrtnog ishoda te predstavlja jednu od najvećih prijetnji javnom zdravlju širom svijeta [146]. Posebnu zabrinutost izaziva porast prevalencije

multirezistentnih bakterija u bolničkom okruženju, gdje su pacijenti izloženi većem riziku od teških infekcija. Budući da AMR značajno smanjuje efikasnost prevencije i liječenja sve većeg broja infekcija [147], praćenje potrošnje antimikrobnih lijekova na lokalnom i nacionalnom nivou od izuzetnog je značaja [148]. Racionalna primjena antibiotika predstavlja jednu od ključnih komponenti savremenog pristupa liječenju infekcija, zbog čega je kontinuirano praćenje potrošnje i trendova njihove primjene unutar bolničkih ustanova neophodno za adekvatno upravljanje antimikrobnim lijekovima [148,149]. U skladu sa preporukama savremenih programa za adekvatno upravljanje antimikrobnim lijekovima, poznavanje obrazaca potrošnje antibiotika u bolničkom okruženju predstavlja važan korak u kontroli širenja antimikrobne rezistencije [150].

S obzirom na ograničen broj dostupnih podataka o upotrebi antibiotika u LRS, naročito u kontekstu pandemije COVID-19, ovo istraživanje je osmišljeno s ciljem popunjavanja postojećeg jaza u znanju i pružanja relevantnih podataka za unapređenje racionalne primjene antimikrobne terapije. Cilj istraživanja je analiza trendova upotrebe antibiotika kod hospitalizovanih pacijenata u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske (UKC RS) u periodu od 2015. do 2024. godine, kao i procjena promjene antibiotske upotrebe prije, tokom i nakon pandemije COVID-19. Takođe, istraživanje ima za cilj ispitati potencijalni uticaj pandemije COVID-19 na obrasce primjene antibiotika i na kretanje antimikrobne rezistencije najvažnijih bolničkih patogena u ovoj ustanovi.

Rezultati ovog istraživanja mogu doprinijeti boljem razumijevanju odnosa između upotrebe antibiotika i pojave antimikrobne rezistencije u bolničkom okruženju, kao i unapređenju strategija racionalne primjene antimikrobnih lijekova i programa adekvatnog upravljanja antibioticima na nivou zdravstvenog sistema.

2. Hipoteze istraživanja

Radne hipoteze ovog istraživanja su sljedeće:

- Pandemija COVID-19 imala je značajan uticaj na povećanje upotrebe antibiotika u UKC RS.
- Povećana upotreba antibiotika povezana je sa porastom antimikrobne rezistencije najvažnijih bolničkih patogena u UKC RS.

3. Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja su sljedeći:

- Analizirati trendove godišnje upotrebe antibiotika kod hospitalizovanih pacijenata u UKC RS u periodu 2015–2024. godine.
- Analizirati godišnju upotrebu antibiotika po klinikama kod hospitalizovanih pacijenata u UKC RS u periodu 2015–2024. godine.
- Analizirati upotrebu antibiotika klasifikovanih prema AWaRe klasifikaciji SZO kod hospitalizovanih pacijenata u UKC RS u periodu 2015–2024. godine.
- Uporediti godišnju upotrebu antibiotika kod hospitalizovanih pacijenata u UKC RS u tri vremenska perioda: prije pandemije COVID-19 (2015–2019), tokom pandemije COVID-19 (2020–2022) i nakon pandemije COVID-19 (2023–2024).
- Analizirati trendove antimikrobne rezistencije kod najznačajnijih bolničkih patogena u UKC RS u periodu 2015–2024. godine, uz poređenje perioda prije i nakon pandemije COVID-19.
- Ispitati uticaj upotrebe pojedinih hemijskih klasa antibiotika u periodu 2015–2024. godine na promjene stepena antimikrobne rezistencije kod pojedinačnih mikroorganizama u UKC RS.
- Analizirati trendove antimikrobne rezistencije kod najvažnijih bolničkih patogena u JIL u periodu 2015–2024. godine.

4. Materijal i metode

4.1. Dizajn i mjesto istraživanja

Retrospektivno opservaciono istraživanje je sprovedeno u UKC RS, najvećoj i referentnoj zdravstvenoj ustanovi u Republici Srpskoj, koja raspolaže sa 1200 bolničkih kreveta. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora UKC RS (broj 01-19-120-2/25) i Etičkog odbora za istraživanja na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjoj Luci (broj 18/4.67/25). S obzirom na to da istraživanje nije uključivalo direktan kontakt sa pacijentima, etički odbori nisu zahtijevali informisani pristanak. Svi podaci su zaštićeni u skladu sa Zakonom o zaštiti ličnih podataka BiH.

4.2. Prikupljanje podataka

4.2.1. Upotreba antibiotika

Podaci o upotrebi antibiotika prikupljeni su upotrebom kliničkog informacionog sistema (KIS) [151] koji omogućava uvid u količine antibiotika izdatih iz Kliničke apoteke svim klinikama u UKC RS. Na osnovu KIS-a prikupljeni su podaci o broju izdatih ampula svakog dostupnog antibiotika na godišnjem nivou za period od deset godina (januar 2015 - decembar 2024). Prikupljeni podaci obuhvatali su generički naziv lijeka, ATC kod, dozni oblik, godišnju količinu potrošenog lijeka i jedinicu mjere. U istraživanje je uključena primjena antibiotika kod svih hospitalizovanih pacijenata nezavisno od pola, starosne dobi ili komorbiditeta.

Antibiotici su klasifikovani prema hemijskoj strukturi u sljedeće grupe:

- Penicilini - amoksisilin, amoksisilin/klavulanska kiselina, ampicilin, benzilpenicilin, kloksacilkin, piperacilin/tazobaktam;
- Cefalosporini - cefaleksin, cefazolin, cefepim, cefotaksim, ceftazidim, ceftazidim/avibaktam, ceftriakson, cefuroksim;
- Karbapenemi - ertapenem, imipenem/cilastatin, meropenem;
- Tetraciklini - doksiciklin;
- Fluorohinoloni - ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin;
- Aminoglikozidi - amikacin, gentamicin, streptomycin;

- Makrolidi - azitromicin, eritromicin, klaritromicin;
- Sulfonamidi - sulfametoksazol/trimetoprim;
- Linkozamidi - klindamicin, linkomicin;
- Nitroimidazoli - metronidazol;
- Ostali - fosfomicin, hloramfenikol, kolistin, linezolid, teikoplanin, vankomicin.

U analizu su uključene su sljedeće organizacione jedinice UKC RS:

Centar za dojk, Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, Klinika za anesteziju i intenzivno liječenje, Klinika za bolesti uha, grla i nosa, Klinika za dječije bolesti, Klinika za dječiju hirurgiju, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinika za infektivne bolesti, Klinika za kardiohirurgiju, Klinika za kardiologiju, Klinika za kožne i polne bolesti, Klinika za neurohirurgiju, Klinika za neurologiju, Klinika za onkologiju, Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju, Klinika za ortopediju i traumatologiju, Klinika za očne bolesti, Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Klinika za plućne bolesti, Klinika za psihijatriju, Klinika za torakalnu hirurgiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinika za urologiju, Klinika za vaskularnu hirurgiju, Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju i Urgentni centar.

4.2.2. Antimikrobna rezistencija

Podaci o AMR za desetogodišnji period istraživanja dobijeni su od Zavoda za kliničku mikrobiologiju UKC RS, gdje su ovi podaci rutinski prikupljani na godišnjem nivou. Za svaki patogen evidentirani su: ukupan broj testiranih invazivnih izolata, godišnja stopa rezistencije, kao i osnovni demografski podaci o pacijentima uključujući pol i starosnu dob.

Analiza AMR invazivnih izolata (krvi i cerebrospinalne tečnosti) obuhvatila je sljedeće bakterijske patogene:

- *E. coli*,
- *K. pneumoniae*,
- *P. aeruginosa*,
- *Acinetobacter* spp,
- *S. aureus*,

- *S. pneumoniae*,
- *E. faecalis* i
- *E. faecium*.

Analiza AMR izolata iz urina je obuhvatila dva patogena:

- *E. coli* i
- *K. pneumoniae*.

4.3. Analiza prikupljenih podataka

4.3.1. Analiza upotrebe antibiotika

Za svaki antibiotik broj izdatih ampula konvertovan je u ukupnu količinu aktivne supstance izraženu u gramima ili internacionalnim jedinicama na godišnjem nivou. Dobijene vrijednosti zatim su preračunate u ukupan broj DDD u skladu sa preporukama SZO, tako što je ukupna količina potrošenog lijeka podijeljena sa preporučenom DDD za taj lijek. Vrijednosti DDD za svaki lijek su preuzete iz ATC/DDD indeksa SZO za 2025. godinu [152].

Godišnja upotreba antibiotika izražena je kao ukupan broj DDD na 100 bolesničkih dana (DDD/100 BD). Bolesnički dan definisan je kao jedan kalendarski dan tokom kojeg pacijent zauzima bolnički krevet i ostaje hospitalizovan preko noći [153]. Standardizacija upotrebe antibiotika izračunata je prema Formuli 1:

$$\frac{DDD}{100 \text{ BD}} = \left(\frac{\text{ukupan broj DDD}}{BD} \right) \times 100 \quad (1)$$

Broj bolesničkih dana (BD) izračunat je prema Formuli 2:

$$BD = \text{broj kreveta u bolnici} \times \text{godišnji procenat zauzetosti} \times 365 \quad (2)$$

Odnosno, DDD/100 BD za jednu godinu je izračunat prema Formuli 3 [154,155]:

$$\frac{DDD}{100 BD} = \frac{\text{godišnja količina lijeka (g ili i. j.)} \times 100}{DDD \text{ lijeka (g ili i. j.)} \times BD} \quad (3)$$

Podaci o broju bolničkih kreveta i procentu zauzetosti dobijeni su od Ekonomsko-finansijske službe UKC RS. Tokom posmatranog perioda broj kreveta se povećavao sa 1153 kreveta u periodu 2015–2017, na 1198 kreveta u periodu 2018–2022, te na 1289 kreveta u 2023. i 2024. godini.

Nakon izračunavanja godišnje upotrebe antibiotika izvršena je analiza trendova upotrebe pojedinačnih antibiotika i hemijskih klasa antibiotika. Zatim je izvršeno poređenje upotrebe između tri vremenska perioda: period prije pandemije COVID-19 (2015-2019), period pandemije COVID-19 (2020-2022) i period nakon pandemije COVID-19 (2023-2024).

Evidentiran je i godišnji broj hospitalizovanih pacijenata, kao i broj pacijenata sa potvrđenom infekcijom COVID-19 od 2020. godine. Prvi potvrđeni slučaj COVID-19 u BiH registrovan je početkom marta 2020. godine [156].

Takođe je sprovedena analiza godišnje upotrebe antibiotika po klinikama, pri čemu je za svaku godinu izdvojeno deset klinika sa najvećom upotrebom antibiotika. Pored toga, izdvojeno je deset klinika sa najvećom ukupnom upotrebom antibiotika za cjelokupan posmatrani period (2015-2024).

S obzirom na to da analizirani vremenski periodi nisu jednake dužine, definisana su tri dvogodišnja intervala radi preciznije procjene procentualnih promjena u upotrebi antibiotika: 2015–2016 (period prije pandemije COVID-19), 2020–2021 (period pandemije COVID-19) i 2023–2024 (period nakon pandemije COVID-19). Ovakav pristup omogućio je bolju uporedivost podataka i smanjio potencijalnu pristrasnost u analizi trendova upotrebe antibiotika.

4.3.1.1. AWaRe klasifikacija

Svi analizirani antibiotici su klasifikovani prema AWaRe klasifikaciji SZO u tri kategorije: osnovni, antibiotici pod nadzorom i rezervni [3]. Trendovi njihove upotrebe analizirani su kroz cijeli period istraživanja, kao i između definisanih vremenskih perioda.

Takođe je izračunat procenat ukupne upotrebe koji pripada kategoriji osnovnih antibiotika, čime je procijenjena usaglašenost sa preporukom SZO.

4.3.2. Analiza antimikrobne rezistencije

Podaci AMR grupisani su u tri vremenska perioda: period prije pandemije COVID-19 (2015–2019), period tokom pandemije (2020–2022) i period nakon pandemije (2023–2024). Analiza je obuhvatila bakterijske izolate dobijene iz invazivnih uzoraka (krv i cerebrospinalna tečnost) i uzoraka urina hospitalizovanih pacijenata koji su rutinski analizirani u Zavodu za kliničku mikrobiologiju UKC RS tokom posmatranog perioda.

Identifikacija bakterijskih izolata i testiranje osjetljivosti bakterija na antimikrobne lijekove sprovedeno je u skladu sa EUCAST smjernicama [83], uz primjenu kliničkih graničnih vrijednosti koje su bile važeće u odgovarajućoj godini istraživanja. Fenotipovi rezistencije klasifikovani su u skladu sa protokolima CAESAR [157] i Evropske mreže za nadzor AMR (engl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, EARS-Net) [63]. Izolati su klasifikovani kao rezistentni ukoliko su prema EUCAST kriterijumima bili neosjetljivi (I ili R) [83].

4.3.2.1. Izolati izolovani iz primarno sterilnih regija (krv, cerebrospinalna tečnost)

Identifikacija bakterijskih izolata vršena je korištenjem automatizovanih sistema za hemokulturu BACT/ALERT® VIRTUO® (*bioMérieux S.A., Marcy-l'Étoile, Francuska*) i BD BACTEC™ FX (*Becton, Dickinson and Company, New Jersey, SAD*).

Za svaki patogen evidentirani su ukupan broj izolata i godišnja stopa rezistencije, pri čemu su tokom čitavog perioda istraživanja korišteni isti paneli antibiotika kako bi se obezbijedila uporedivost podataka između godina. Duplikatni izolati od istog pacijenta nisu isključeni iz analize.

Rezistencija je analizirana za sljedeće klase antibiotika i pojedinačne lijekove:

- *E. coli*: penicilini (ampicilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanska kiselina, piperacilin-tazobaktam), cefalosporini treće generacije (cefotaksim, ceftriakson), fluorohinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin), karbapenemi (meropenem, imipenem) i aminoglikozidi (gentamicin, tobramicin).

- *K. pneumoniae*: cefalosporini treće generacije (cefotaksim, ceftriakson), fluorohinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin), karbapenemi (meropenem, imipenem) i aminoglikozidi (gentamicin, tobramicin).
- *P. aeruginosa*: ceftazidim, fluorohinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin), karbapenemi (meropenem, imipenem), aminoglikozidi (gentamicin, amikacin, tobramicin) i piperacilin-tazobaktam.
- *Acinetobacter* spp: fluorohinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin), karbapenemi (meropenem, imipenem) i aminoglikozidi (gentamicin, tobramicin).
- *S. aureus*: rezistencija na meticilin (MRSA).
- *S. pneumoniae*: rezistencija na penicilin, fluorohinolone (levofloksacin, moksifloksacin) i makrolide (eritromicin, klaritromicin, azitromicin).
- *E. faecalis* i *E. faecium*: rezistencija na vankomicin.

Stepen rezistencije procjenjivan je za svaki antibiotik ili klasu antibiotika u skladu sa CAESAR protokolima. Stepenn rezistencije predstavlja udio (procenat) bakterijskih izolata klasifikovanih kao „I” ili „R” prema EUCAST kriterijumima u odnosu na ukupan broj analiziranih izolata za određeni antibiotik ili klasu antibiotika. Udio MDR izolata izračunat je samo za Gram-negativne bakterije.

Za procjenu rezistencije na nivou klase antibiotika izračunata je ponderisana srednja vrijednost rezistencije pojedinačnih antibiotika unutar svake grupe. Ova metoda uzima u obzir različit broj testiranih izolata po pojedinačnom antibiotiku i na taj način smanjuje mogućnost pristrasnosti u korist antibiotika koji su češće ili rjeđe testirani. Izračunavanje je vršeno prema Formuli 4:

$$\text{Grupna rezistencija (\%)} = \frac{\sum_{i=1}^n (R_i \times N_i)}{\sum_{i=1}^n N_i} \quad (4)$$

gdje R_i predstavlja stepen rezistencije na antibiotik i , N_i broj izolata testiranih na antibiotik i , dok n označava ukupan broj antibiotika uključenih u analiziranu grupu.

Ovaj pristup omogućava precizniju procjenu ukupne rezistencije unutar pojedine klase antibiotika dajući veću težinu antibiotičima za koje je analiziran veći broj izolata. Metodologija je ranije korištena u studijama nadzora bolničke rezistencije Gram-negativnih bakterija, gdje je ukupna stopa rezistencije (engl. *overall R%*) definisana kao ponderisana srednja vrijednost pojedinačnih stopa rezistencije uzimajući u obzir broj testiranih izolata po antibiotiku [158].

Pored toga, izračunata je godišnja stopa izolata, izražena kao broj invazivnih bakterijskih izolata na 1000 BD. Ovaj pristup omogućava uzimanje u obzir promjene u popunjenosti bolničkih kapaciteta (procentu zauzetosti) tokom vremena i procjenu da li je učestalost izolacije bakterija rasla u odnosu na izloženost pacijenata. Takođe, prikazan je i godišnji stepen zauzetosti, koji odražava promjene u iskorištenosti bolničkih kapaciteta tokom posmatranog perioda. Stopa invazivnih bakterijskih izolata na 1000 BD izračunata je i upoređena između posmatranih perioda, kako na nivou cijele bolnice, tako i u JIL. Stopa invazivnih izolata na 1000 BD izračunata je prema Formuli 5:

$$\text{Broj izolata na 1000 BD} = \frac{\text{broj bakterijskih izolata}}{\text{broj bolesničkih dana}} \times 1000 \quad (5)$$

Takođe je analizirana korelacija između upotrebe pojedinačnih klasa antibiotika i stepena AMR posmatranih patogena u sva tri vremenska perioda kako bismo analizirali uticaj primjene antibiotika na AMR.

4.3.2.2. Bakterijski izolati iz urina

U studiju su uključeni svi pozitivni nalazi urinokulture definisani kao prisustvo $\geq 10^5$ jedinica koje formiraju kolonije (engl. *colony-forming units*, CFU)/mL urina koji su prošli preanalitičku fazu testiranja. Identifikacija bakterijskih izolata i testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove vršeni su primjenom standardnih biohemijskih metoda korištenjem automatizovanog sistema VITEK 2 Compact (*bioMérieux S.A., Marcy-l'Étoile, Francuska*).

Za oba patogena evidentirani su ukupan broj testiranih izolata i godišnja stopa rezistencije, pri čemu su tokom čitavog perioda istraživanja korišteni isti paneli antibiotika kako bi se

obezbijedila uporedivost podataka između godina. Duplikatni izolati od istog pacijenta nisu isključeni iz analize.

Rezistencija je analizirana za sljedeće klase antibiotika i pojedinačne lijekove:

- *E. coli*: penicilini (ampicilin), cefalosporini treće generacije (ceftriakson), fluorohinoloni (ciprofloksacin), karbapenemi (meropenem), aminoglikozidi (gentamicin) i sulfametoksazol/trimetoprim.
- *K. pneumoniae*: cefalosporini treće generacije (ceftriakson), fluorohinoloni (ciprofloksacin), karbapenemi (meropenem), aminoglikozidi (gentamicin), sulfametoksazol/trimetoprim i kolistin.

Takođe je izračunata stopa bakterijskih izolata na 1000 BD i upoređena između posmatranih perioda na nivou cijele bolnice, primjenom iste metodologije kao u analizi invazivnih izolata.

Na kraju je analizirana korelacija između upotrebe pojedinačnih klasa antibiotika i stepena AMR posmatranih patogena u sva tri vremenska perioda.

4.4. Statistička obrada podataka

Podaci su evidentirani i analizirani korištenjem programa *Microsoft® Excel®* (verzija 2024; *Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD*) i statističkog softvera *SPSS®* (verzija 26.0; *SPSS, Inc., Chicago, IL, SAD*). Analiza je sprovedena primjenom deskriptivnih i komparativnih statističkih metoda. Kontinuirane varijable koje su imale normalnu raspodjelu prikazane su kao srednja vrijednost sa standardnom devijacijom (engl. *standard deviation*, SD), dok su kontinuirane varijable bez normalne raspodjele prikazane kao medijana sa interkvartilnim opsegom (engl. *interquartile range*, IQR). Kategoričke varijable prikazane su kao apsolutni brojevi ili procenti.

Normalnost raspodjele podataka procijenjena je primjenom *Kolmogorov–Smirnovog* i *Shapiro–Wilkovog* testa, dok je homogenost varijansi procijenjena *Leveneovim* testom.

Promjene u stopi upotrebe antibiotika između posmatranih perioda izražene su u procentima. Za poređenje kontinuiranih varijabli između godina i posmatranih perioda korištena je jednosmjerna analiza varijanse (*one-way ANOVA*) za normalno distribuirane podatke o stepenu AMR i broju izolata, dok su za podatke o upotrebi antibiotika i starosnoj dobi pacijenata koji nisu

pratili normalnu raspodjelu korišteni neparametarski *Kruskal-Wallis* i *Mann-Whitney U* testovi. Kada je *ANOVA* test pokazao statistički značajne razlike između grupa, izvršena su *post hoc* poređenja primjenom *Tukey HSD* ili *Bonferroni* testa. Poređenje kategoričkih varijabli posmatranih godina i perioda je analizirano pomoću *Pearsonovog chi-square* (χ^2) testa.

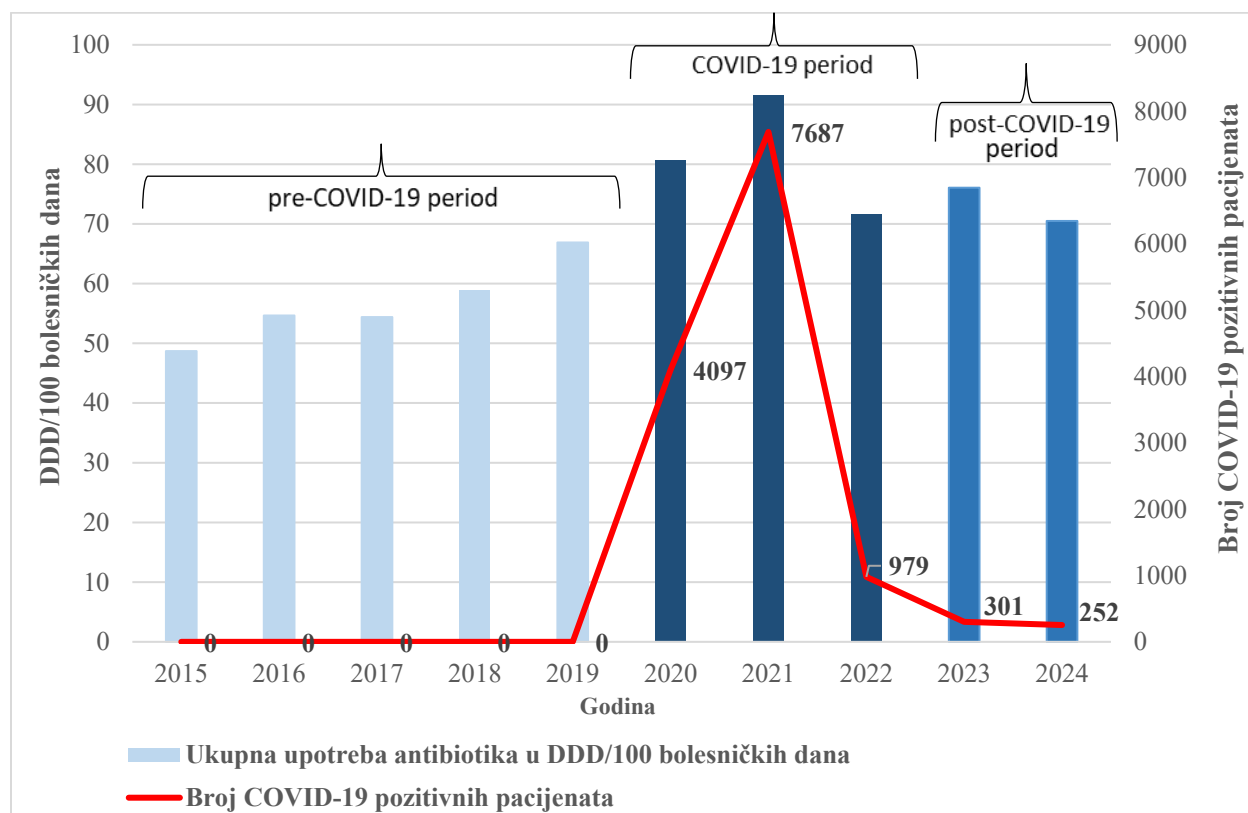
Za procjenu povezanosti između upotrebe antibiotika i trendova antimikrobne rezistencije izračunat je *Pearsonov* koeficijent korelacije, pri čemu su smjer i stepen korelacije tumačeni na osnovu dobijene vrijednosti koeficijenta. Stepem korelacije je klasifikovan kao veoma visok (0,8-1,0), visok (0,6-0,8), umjereno visok (0,4-0,6) i nizak (<0,4). Statistička značajnost postavljena je na nivou $p < 0,05$ uz interval pouzdanosti od 95%. Rezultati istraživanja su prikazani tabelarno i grafički.

5. Rezultati istraživanja

5.1. Upotreba antibiotika

5.1.1. Trendovi godišnje upotrebe antibiotika

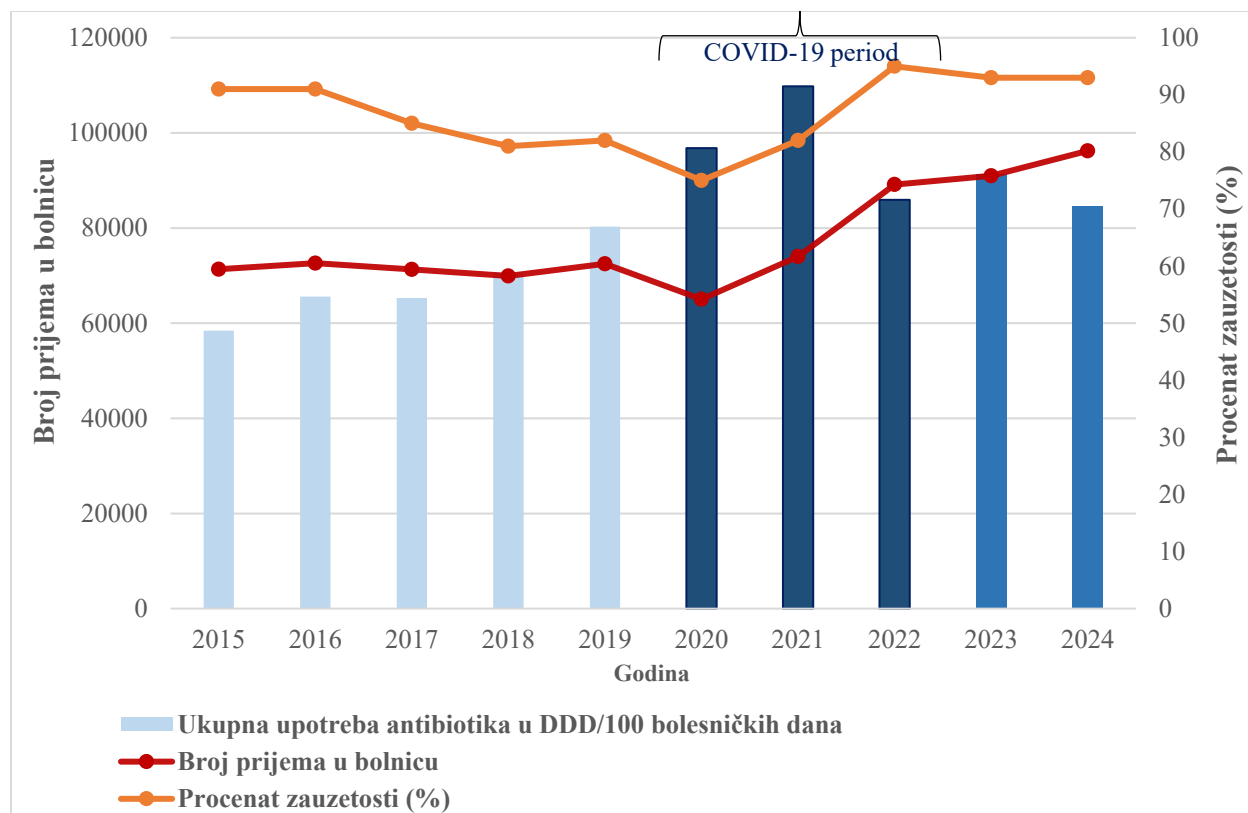
Podaci prikazani na Slici 5 ukazuju na rastući trend upotrebe antibiotika tokom posmatranog perioda. Najviša vrijednost zabilježena je 2021. godine, tokom perioda pandemije COVID-19, kada je upotreba dostigla 91,5 DDD/100 bolesničkih dana. Istovremeno, 2021. godina je predstavljala i period najvećeg opterećenja zdravstvenog sistema, sa najvećim brojem hospitalizovanih COVID-19 pozitivnih pacijenata ($n = 7687$).



Slika 5. Desetogodišnji trend upotrebe antibiotika i broja COVID-19 pozitivnih pacijenata u UKC RS.

Tokom perioda pandemije COVID-19 zabilježeno je smanjenje broja bolničkih prijema, kao i stope popunjenosti bolničkih kapaciteta, dok je istovremeno uočen porast upotrebe

antibiotika (Slika 6). Najveći broj hospitalizacija evidentiran je u post-COVID-19 periodu, što se podudara sa blagim povećanjem broja bolničkih kreveta i ukupnog broja bolesničkih dana u tom vremenskom okviru.



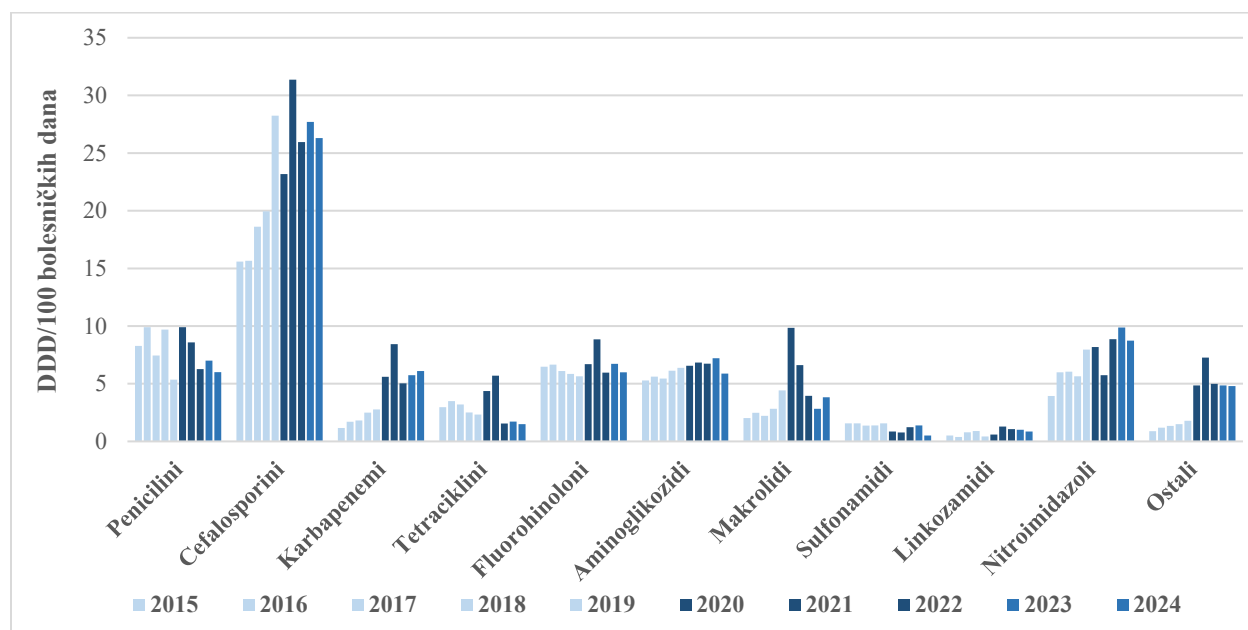
Slika 6. Ukupna upotreba antibiotika u odnosu na broj hospitalizacija i stopu popunjenosti bolničkih kapaciteta.

Najčešće korištene grupe antibiotika tokom cijelog posmatranog perioda bili su cefalosporini (34,5%), penicilini (11,6%) i nitroimidazoli, prvenstveno metronidazol (10,5%). Upotreba svih grupa antibiotika tokom desetogodišnjeg perioda prikazana je u Tabeli 1. Tokom posmatranog perioda uočen je trend porasta upotrebe gotovo svih grupa antibiotika. Izuzetak predstavljaju sulfonamidi, kod kojih je zabilježen opadajući trend, kao i penicilini, kod kojih je nakon izraženog porasta u 2020. godini došlo do smanjenja upotrebe u narednim godinama (Slika 7).

Tabela 1. Upotreba antibiotika po grupama od 2015. do 2024. godine u UKC RS.

Klasa	DDD/100 bolesničkih dana										Udio (%)*
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	
Penicilini	8,29	9,91	7,44	9,69	5,35	9,90	8,58	6,26	7,00	6,00	11,6
Cefalosporini	15,59	15,66	18,62	19,95	28,25	23,18	31,37	25,96	27,71	26,30	34,5
Karbapenemi	1,16	1,70	1,81	2,50	2,77	5,60	8,44	5,03	5,74	6,10	6,1
Tetraciklini	2,97	3,50	3,20	2,52	2,33	4,37	5,70	1,55	1,71	1,50	4,4
Fluorohinoloni	6,48	6,66	6,10	5,85	5,65	6,71	8,85	5,97	6,73	5,99	9,6
Aminoglikozidi	5,29	5,61	5,46	6,13	6,39	6,56	6,84	6,74	7,22	5,88	9,2
Makrolidi	2,03	2,48	2,22	2,83	4,42	9,85	6,62	3,95	2,83	3,82	6,1
Sulfonamidi	1,57	1,57	1,37	1,39	1,56	0,86	0,78	1,23	1,38	0,51	1,8
Linkozamidi	0,50	0,39	0,79	0,90	0,43	0,60	1,29	1,07	1,01	0,86	1,2
Nitroimidazoli	3,94	5,99	6,05	5,65	7,96	8,19	5,74	8,87	9,88	8,74	10,5
Ostali	0,89	1,19	1,34	1,50	1,79	4,85	7,27	4,99	4,85	4,80	5,0
Ukupno	48,70	54,66	54,40	58,90	66,89	80,67	91,49	71,61	76,07	70,50	100,0

*Udio (%) u odnosu na ukupnu upotrebu svih antibiotika tokom deset godina

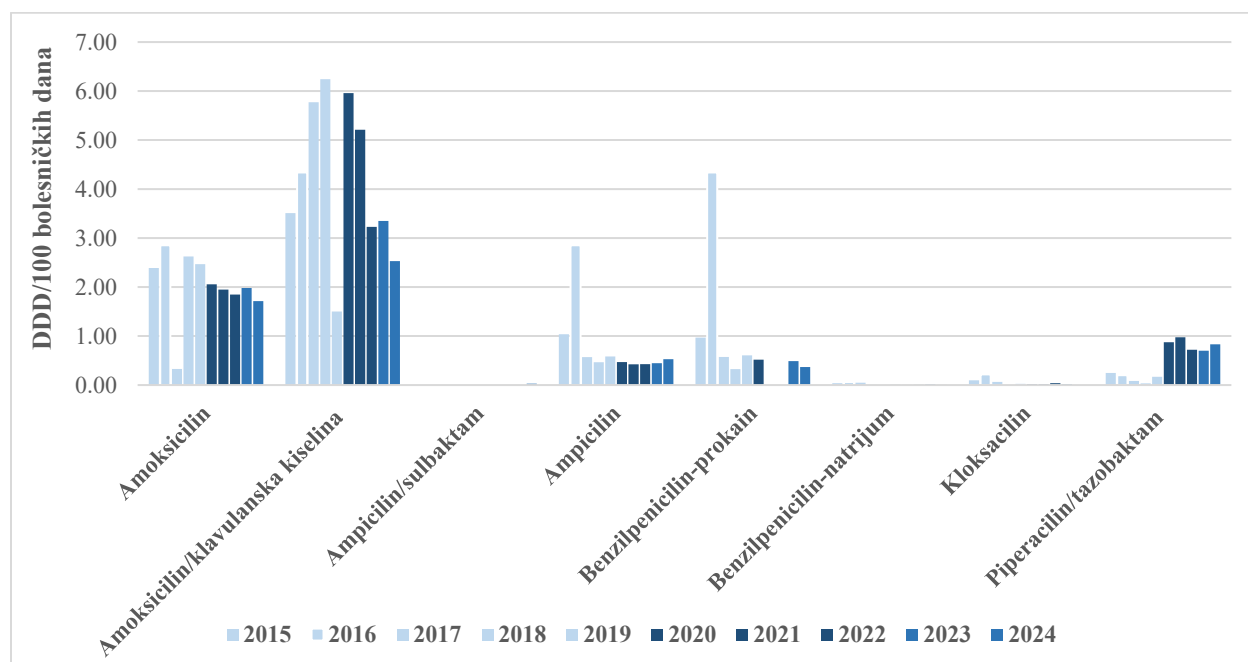


Slika 7. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika po grupama od 2015. do 2024. godine u UKC RS.

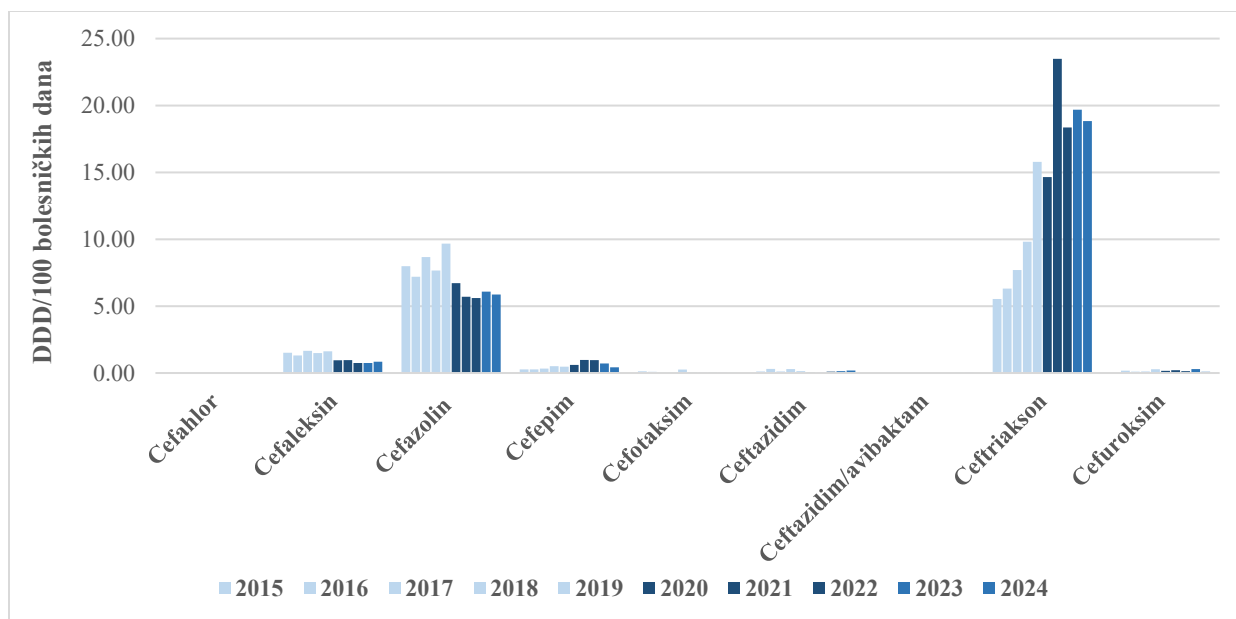
Unutar grupe penicilina, tokom cijelog posmatranog perioda, najzastupljeniji antibiotik bio je amoksisilin/klavulanska kiselina (Slika 8). Među cefalosporinima dominantan predstavnik bio je ceftriakson (Slika 9), dok je u grupi karbapenema najveću upotrebu imao meropenem (Slika 10).

U grupi tetraciklina zabilježena je isključivo primjena doksiciklina (Slika 11), dok je među fluorohinolonima najzastupljeniji bio ciprofloksacin (Slika 12). Od aminoglikozida, najviše su korišteni gentamicin i amikacin (Slika 13).

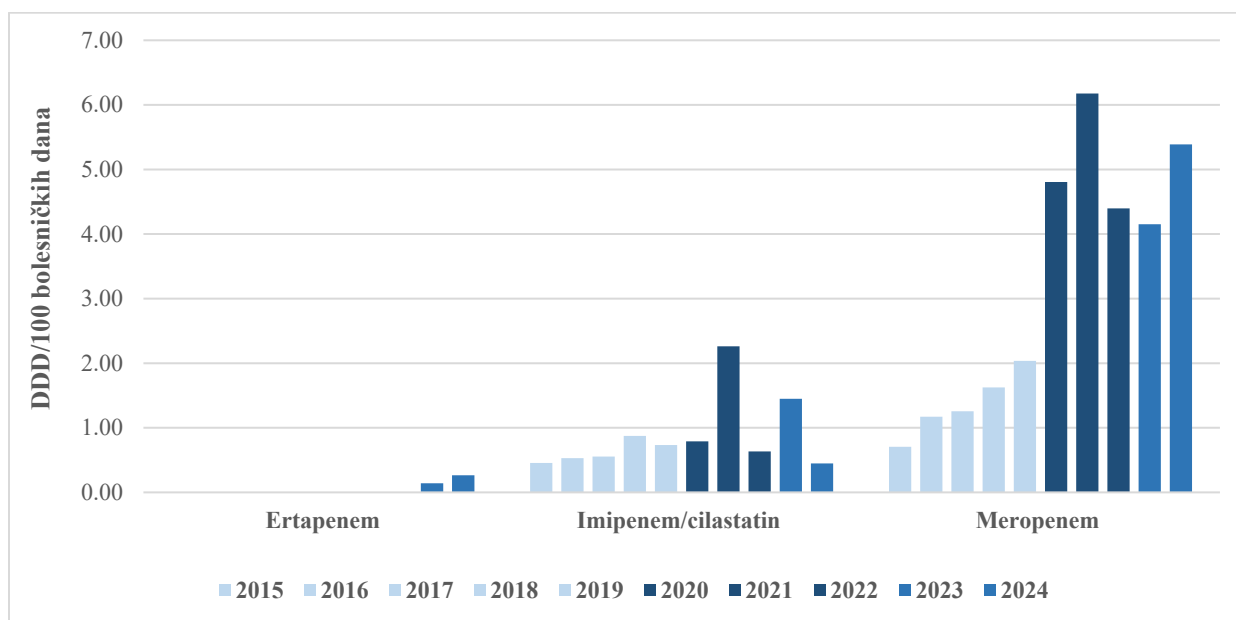
U grupi makrolida dominantan antibiotik bio je azitromicin (Slika 14), dok je među sulfonamidima jedini korišteni predstavnik bio sulfametoksazol/trimetoprim (Slika 15). U grupi linkozamida, najveću upotrebu imao je klindamicin (Slika 16), dok je metronidazol bio jedini predstavnik nitroimidazola (Slika 17). U grupi ostalih antibiotika, najveću upotrebu imao je vankomicin (Slika 18).



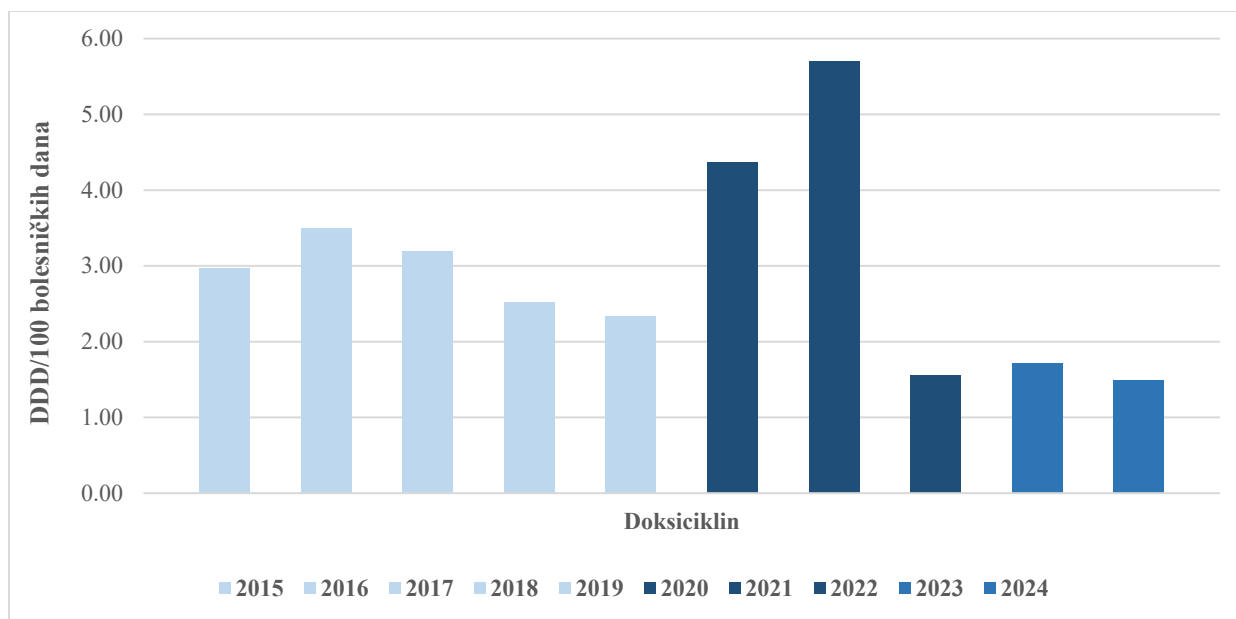
Slika 8. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe penicilina od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



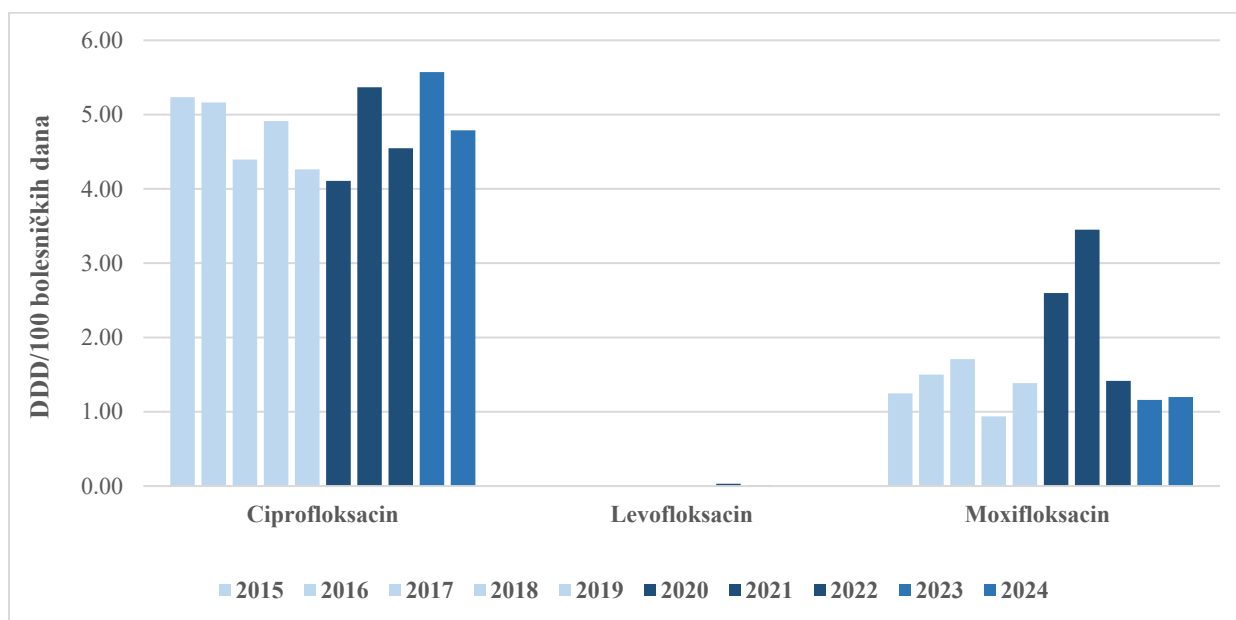
Slika 9. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe cefalosporina od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



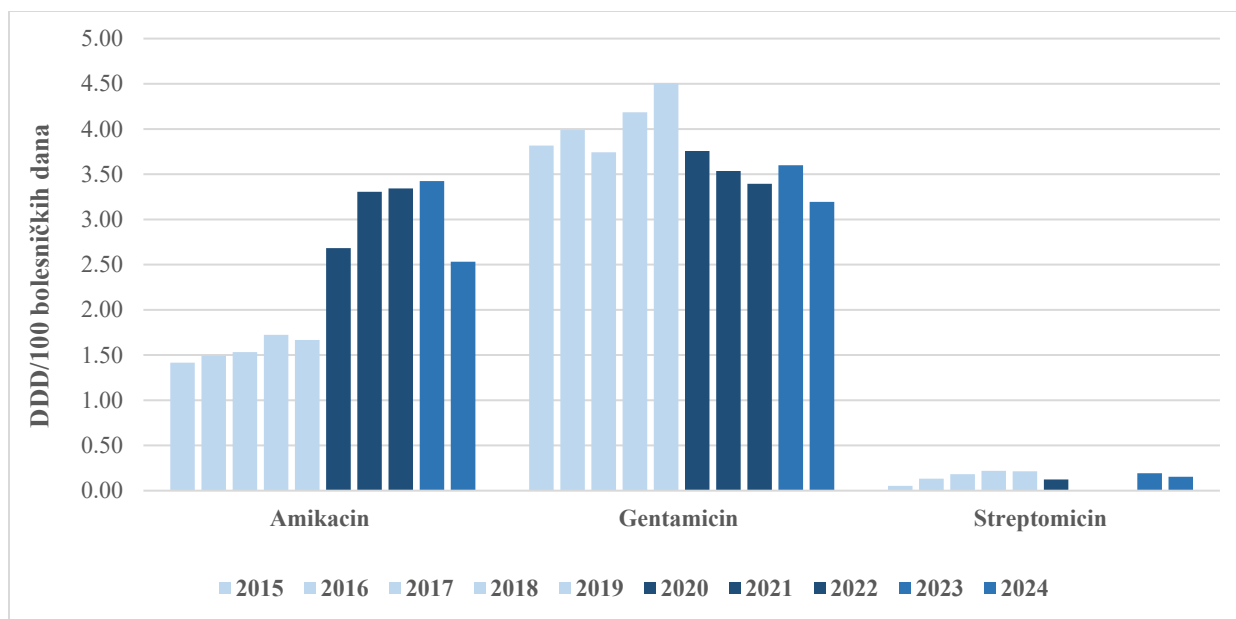
Slika 10. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe karbapenema od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



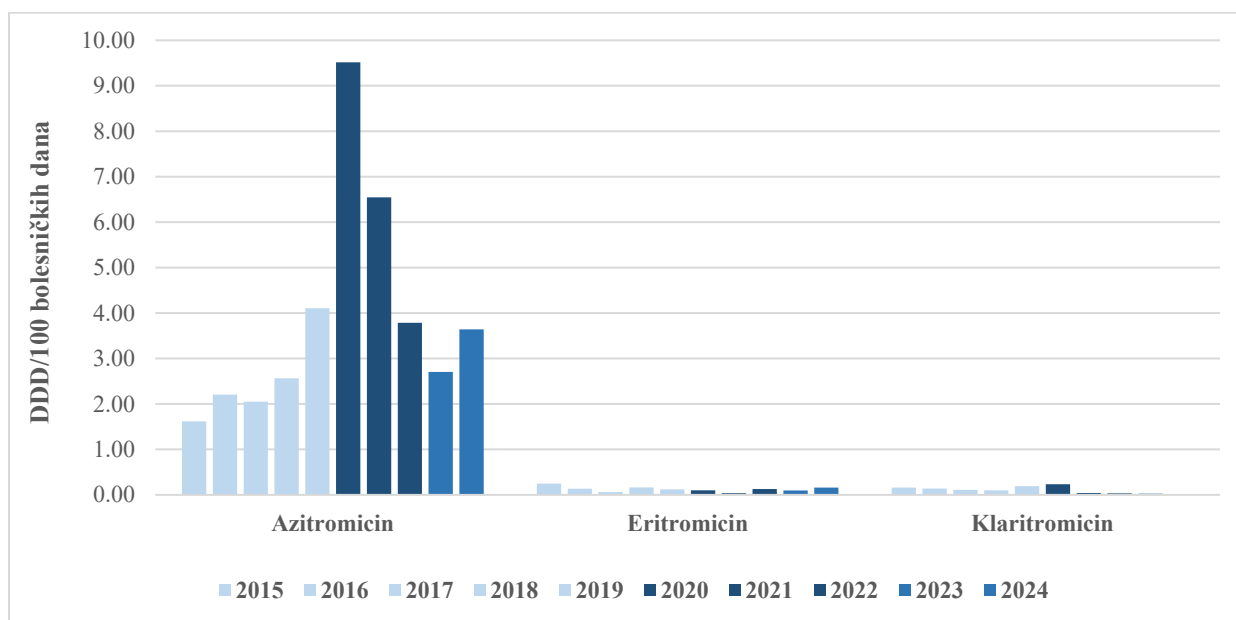
Slika 11. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe tetraciklina od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



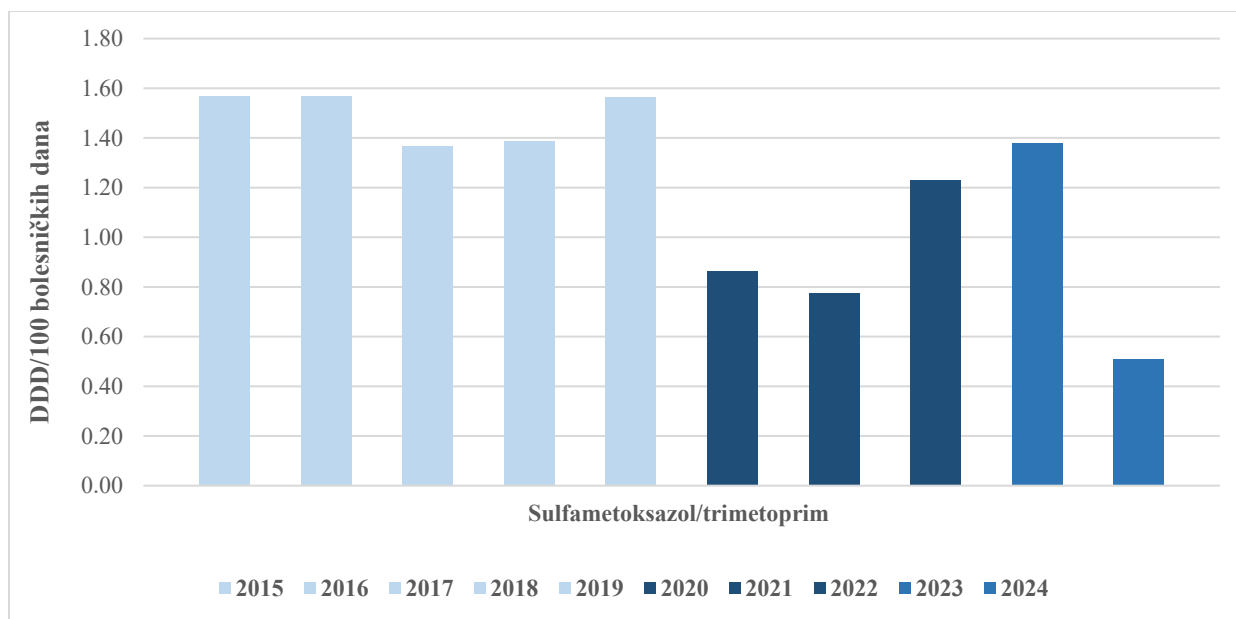
Slika 12. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe fluorohinolona od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



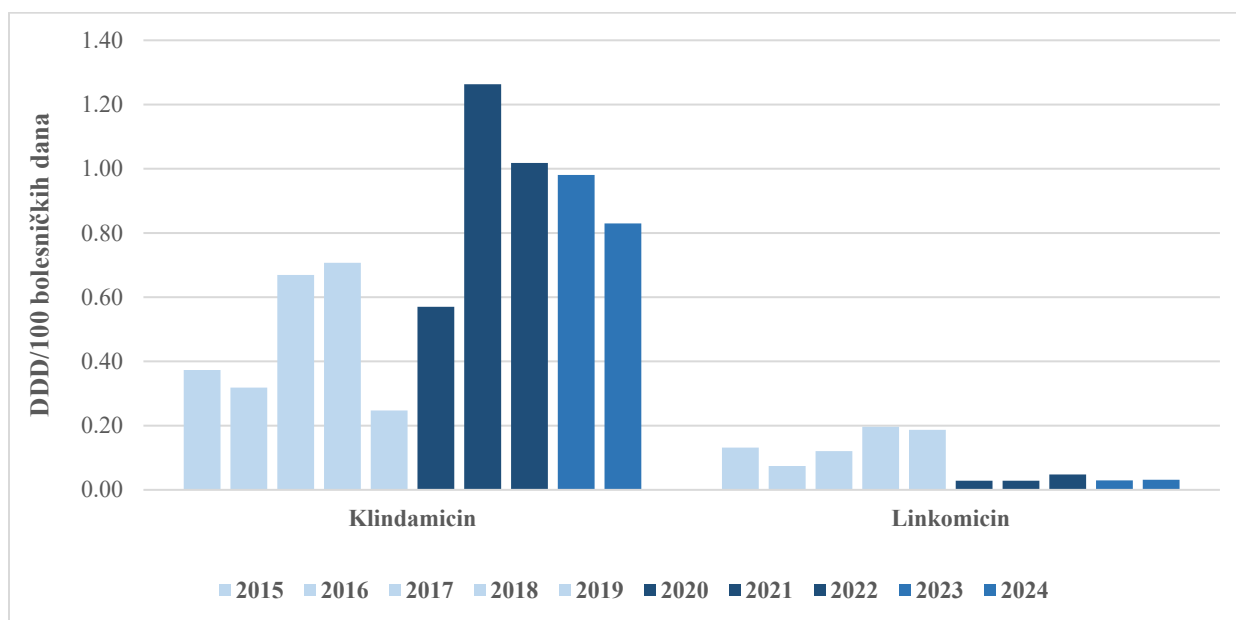
Slika 13. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe aminoglikozida od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



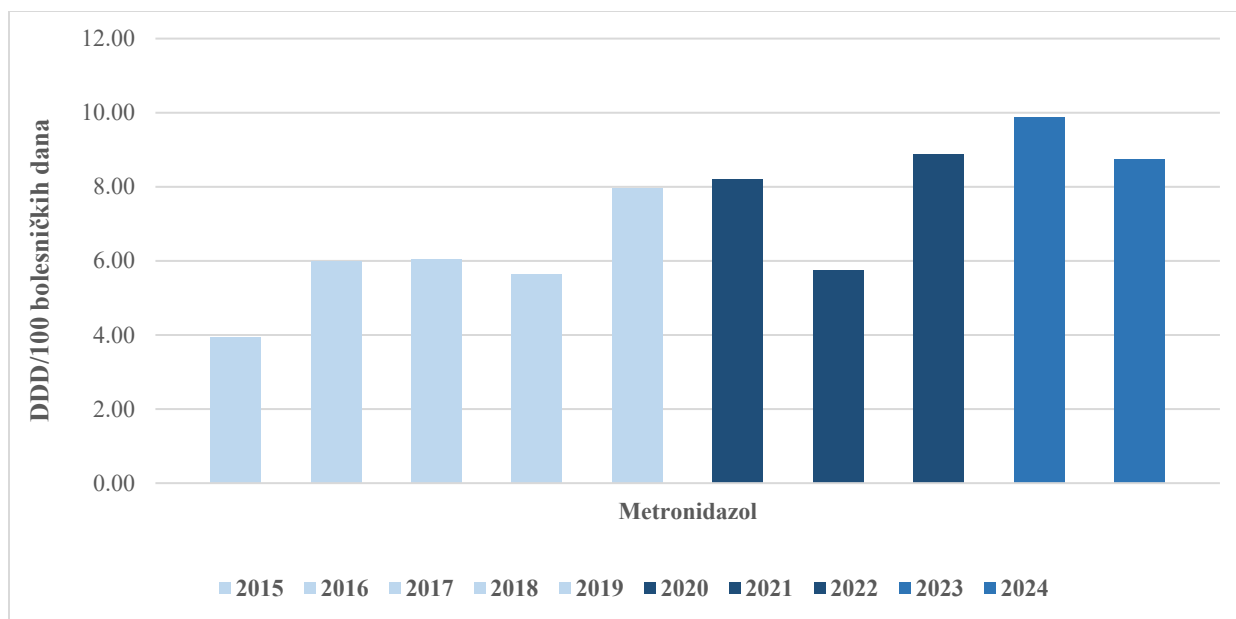
Slika 14. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe makrolida od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



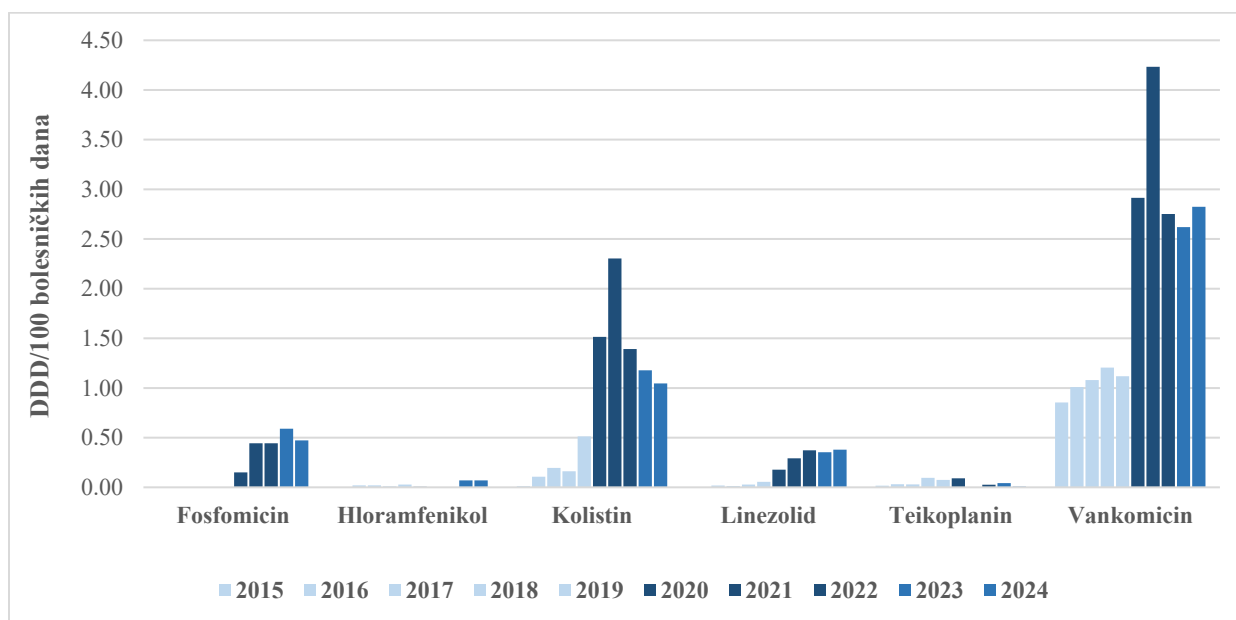
Slika 15. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe sulfonamida od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



Slika 16. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe linkozamida od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



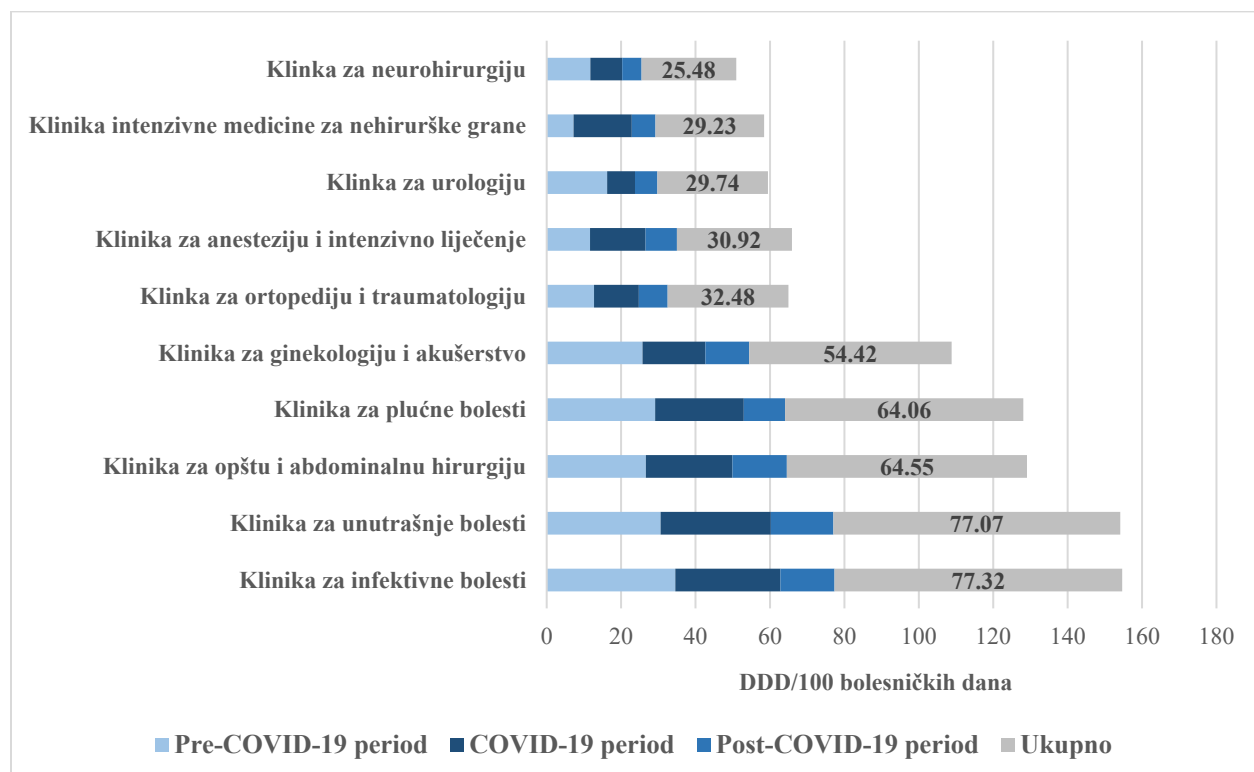
Slika 17. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe nitroimidazola od 2015. do 2024. godine u UKC RS.



Slika 18. Godišnji prikaz upotrebe antibiotika iz grupe ostalih od 2015. do 2024. godine u UKC RS.

5.1.2. Trendovi godišnje upotrebe antibiotika po klinikama

Na Slici 19 prikazano je deset klinika sa najvećom ukupnom upotrebom antibiotika tokom cijelog studijskog perioda. Među klinikama sa najvećom upotrebom antibiotika svake godine su se najčešće izdvajale Klinika za infektivne bolesti, Klinika za unutrašnje bolesti i Klinika za plućne bolesti, uz određene varijacije između godina (Prilog 1).



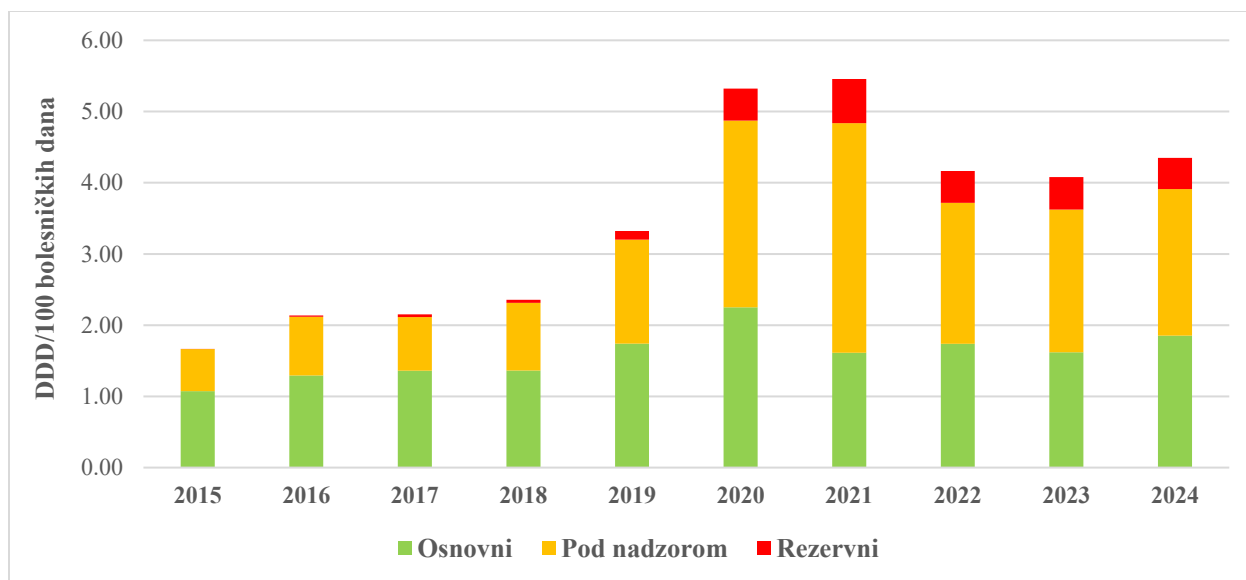
Slika 19. Deset klinika sa najvećom ukupnom upotrebom antibiotika u periodu od 2015. do 2024. godine u UKC RS (2015–2016: pre-COVID-19 period, 2020–2021: COVID-19 period, 2023–2024: post-COVID-19 period).

Tokom COVID-19 perioda zabilježen je porast upotrebe antibiotika u većini klinika, pri čemu je najizraženiji rast uočen u JIL. Na Klinici za anesteziju i intenzivno liječenje upotreba je porasla za 183,7% u odnosu na pre-COVID-19 period, dok je na Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane zabilježen još izraženiji porast od 390,8%. U post-COVID-19 periodu došlo je do djelimičnog smanjenja upotrebe antibiotika u većini klinika, uključujući i JIL, ali vrijednosti u skoro svim slučajevima i dalje ostaju iznad pre-pandemijskog nivoa (Tabela 2).

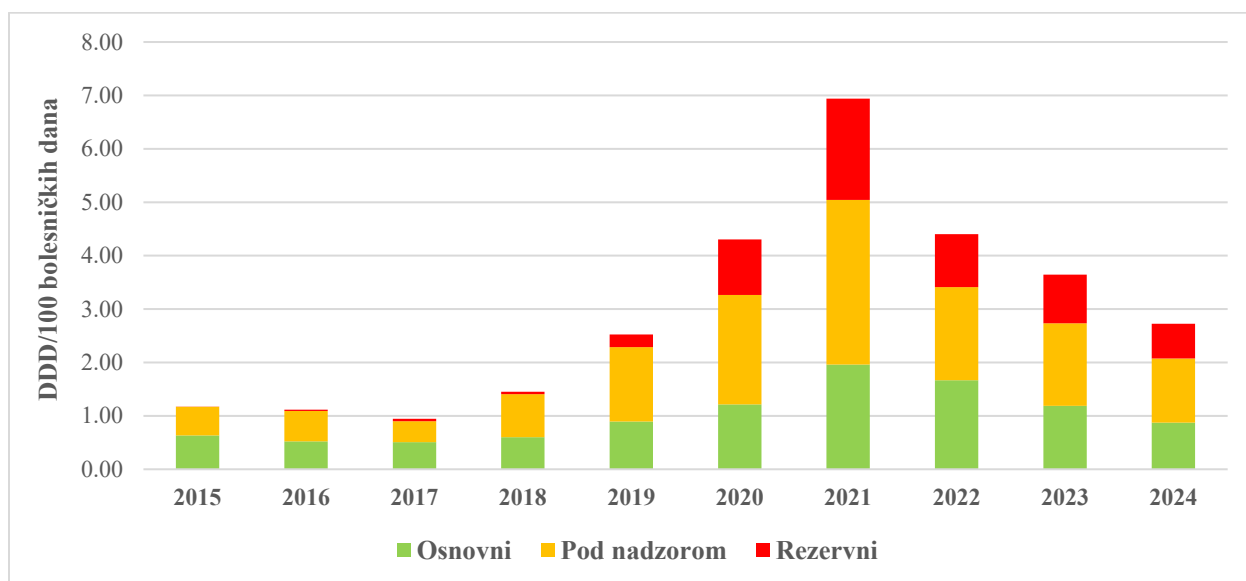
Tabela 2. Promjene u upotrebi antibiotika po klinikama između studijskih perioda (COVID-19 u odnosu na pre-COVID-19 period, post-COVID-19 u odnosu na pre-COVID-19 period, post-COVID-19 u odnosu na COVID-19 period).

	DDD/100 bolesničkih dana						Promjena (%) između perioda		
	Pre-COVID-19 period		COVID-19 period		Post-COVID-19 period				
	2015	2016	2020	2021	2023	2024	COVID naspram Pre-	Post-naspram Pre-	Post-naspram COVID
Klinika za infektivne bolesti	5,2	6,6	12,8	9,0	7,6	6,9	84,1	22,5	-33,5
Klinika za unutrašnje bolesti	5,4	6,3	9,1	11,7	9,4	7,4	77,9	44,3	-18,9
Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	4,7	5,0	6,9	8,9	7,8	6,8	61,5	50,0	-7,1
Klinika za plućne bolesti	5,5	6,3	9,4	8,9	5,8	5,4	55,9	-5,5	-39,4
Klinika za ginekologiju i akušerstvo	4,7	4,9	5,3	6,1	6,0	5,7	19,1	22,8	3,1
Klinka za ortopediju i traumatologiju	2,0	2,5	4,4	4,1	3,9	3,8	85,5	70,5	-8,1
Klinika za anesteziju i intenzivno liječenje	1,7	2,1	5,3	5,5	4,1	4,3	183,7	121,8	-21,8
Klinka za urologiju	2,9	3,0	2,4	2,2	3,1	2,9	-21,4	1,0	28,5
Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane	1,2	1,1	4,3	6,9	3,6	2,7	390,8	178,2	-43,3
Klinka za neurohirurgiju	2,0	1,9	2,8	2,8	2,6	2,6	43,5	33,2	-7,1

U obje JIL tokom cijelog posmatranog perioda najzastupljeniji su bili antibiotici iz grupe pod nadzorom. Tokom pandemije zabilježen je porast upotrebe antibiotika iz ove grupe, kao i rezervnih antibiotika, pri čemu su povišene vrijednosti zadržane i u post-COVID-19 periodu (Slika 20 i Slika 21). Na Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane tokom pandemije najviše su se primjenjivali kolistin, meropenem i vankomicin, dok su na Klinici za anesteziju i intenzivno liječenje dominantni bili ceftriakson, meropenem i vankomicin.



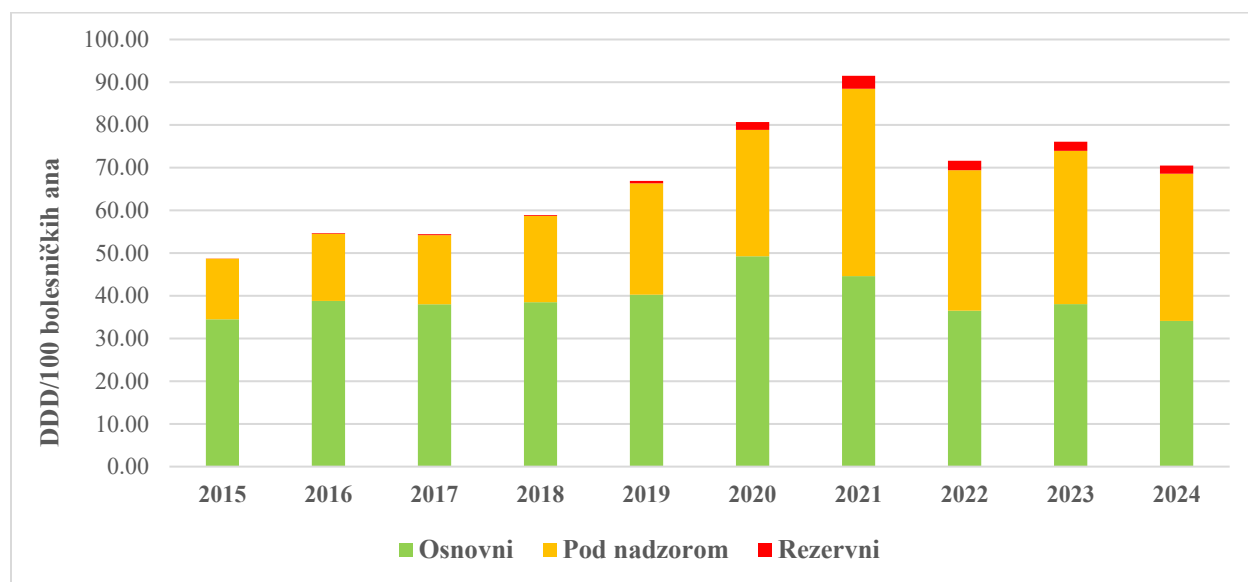
Slika 20. Trend upotrebe antibiotika prema *AWaRe* klasifikaciji u Klinici za anesteziju i intenzivno liječenje UKC RS od 2015. do 2024. godine.



Slika 21. Trend upotrebe antibiotika prema *AWaRe* klasifikaciji u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane UKC RS od 2015. do 2024. godine.

5.1.3. Trendovi upotrebe antibiotika klasifikovanih prema *AWaRe* klasifikaciji SZO

Tokom posmatranog desetogodišnjeg perioda uočene su promjene u upotrebi antibiotika prema *AWaRe* klasifikaciji (Slika 22). Upotreba antibiotika iz grupe osnovnih pokazuje trend porasta do 2020. godine (49,25 DDD/100 BD), nakon čega dolazi do postepenog smanjenja u narednim godinama. Istovremeno, upotreba antibiotika iz grupe pod nadzorom bilježi kontinuiran rast, sa posebno izraženim povećanjem tokom pandemije COVID-19, dostižući najvišu vrijednost u 2021. godini (43,86 DDD/100 BD), nakon čega se zadržava na povišenim vrijednostima. Upotreba antibiotika iz grupe rezervnih, iako apsolutno niska, pokazuje trend povećanja tokom pandemije, sa vrhuncem u 2021. godini (3,04 DDD/100 BD), nakon čega dolazi do blagog smanjenja, ali uz zadržavanje vrijednosti iznad pre-pandemijskog nivoa.



Slika 22. Trend bolničke upotrebe antibiotika prema *AWaRe* klasifikaciji u periodu od 2015. do 2024. godine.

Trend upotrebe antibiotika prema *AWaRe* klasifikaciji između studijskih perioda prikazan je u Tabeli 3. Poređenjem medijana upotrebe između ove tri grupe antibiotika pokazan je statistički značajan porast upotrebe antibiotika iz grupe pod nadzorom, sa medijanom koja je povećana sa 16,2 u pre-COVID-19 periodu na 32,9 tokom COVID-19 perioda, uz dodatno povećanje u post-

COVID-19 periodu (35,2). Takođe, medijana upotrebe rezervnih antibiotika je statistički značajno porasla, sa 0,2 u pre-COVID-19 periodu na 2,2 tokom COVID-19 perioda, uz blago smanjenje u post-COVID-19 periodu (2,0), ali i dalje na nivou znatno višem u odnosu na pre-pandemijski period. S druge strane, poređenje medijana upotrebe osnovnih antibiotika između perioda nije dostiglo statističku značajnost, uprkos povećanju upotrebe ovih antibiotika tokom COVID-19 perioda.

Tabela 3. Poređenje medijana bolničke upotrebe antibiotika prema AWaRe klasifikaciji između pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

	DDD/100 bolesničkih dana			
	Pre-COVID-19 period, medijana (IQR)	COVID-19 period, medijana (IQR)	Post-COVID-19 period, medijana (IQR)	p-vrijednost*
Osnovni antibiotici	38,5 (3,3)	44,6 (0)	36,1 (0)	0,291
Antibiotici pod nadzorom	16,2 (8,2)	32,9 (0)	35,2 (0)	0,032
Rezervni antibiotici	0,2 (0,3)	2,2 (0)	2,0 (0)	0,032

*Kruskal-Wallis test; IQR- interkvartilni opseg

Udio primjene osnovnih antibiotika smanjen je sa 71% u pre-COVID-19 periodu na 49% u post-COVID-19 periodu. Nasuprot tome, upotreba antibiotika iz grupe pod nadzorom i rezervnih povećana je sa 29% i 0,1% u pre-COVID-19 periodu na 48% i 3% u post-COVID-19 periodu. Procentualne promjene u upotrebi antibiotika prema AWaRe klasifikaciji tokom posmatranih perioda prikazane su u Tabeli 4. Tokom COVID-19 perioda zabilježen je porast upotrebe osnovnih antibiotika u odnosu na pre-COVID-19 period (+28,1%), dok je u post-COVID-19 periodu njihova upotreba blago smanjena i približila se vrijednostima iz pre-pandemijskog perioda (−1,6%). Istovremeno, upotreba antibiotika iz grupe pod nadzorom pokazala je izrazito povećanje tokom COVID-19 perioda (+145,2%), koja je ostala visoka i u post-COVID-19 periodu (+135% u odnosu na pre-COVID-19), uz minimalno smanjenje u odnosu na pandemijski period (−4,2%). Najizraženije promjene zabilježene su kod rezervnih antibiotika, gdje je tokom COVID-19 perioda uočen višestruki porast upotrebe (+3356,9%), koji se zadržao i u post-COVID-19 periodu (+2781,5% u odnosu na pre-COVID-19), iako uz blago smanjenje u odnosu na pandemijski period (−16,6%).

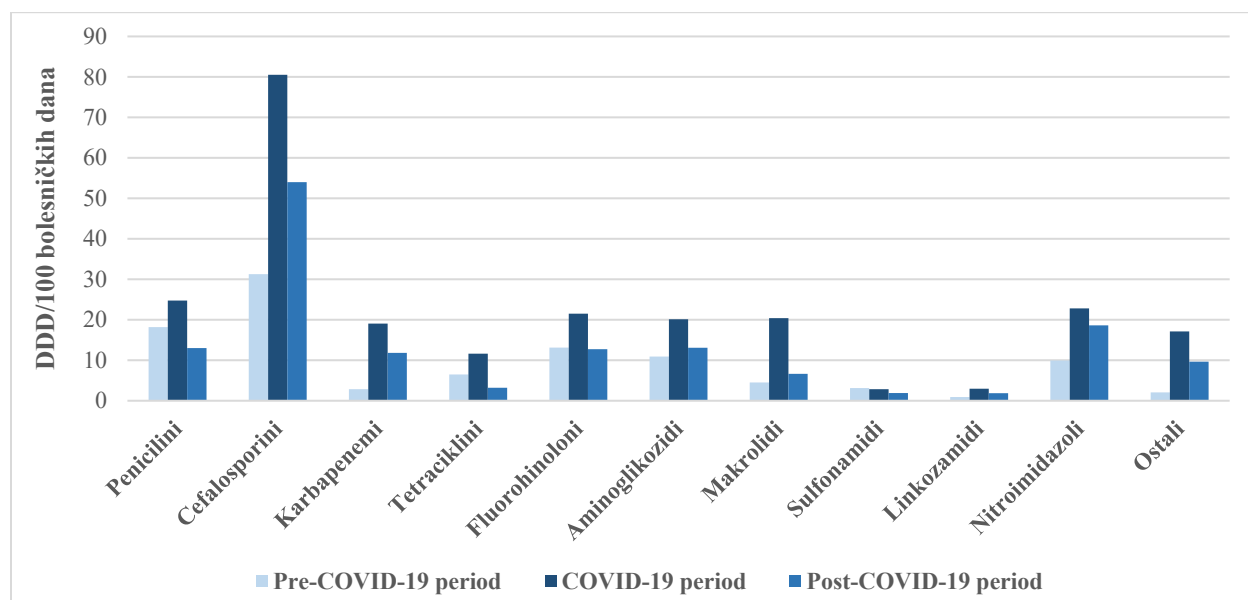
Tabela 4. Promjene u upotrebi antibiotika prema AWaRe klasifikaciji između studijskih perioda (COVID-19 u odnosu na pre-COVID-19 period, post-COVID-19 u odnosu na pre-COVID-19 period, post-COVID-19 u odnosu na COVID-19 period).

	DDD/100 bolesničkih dana (%)			Promjena (%) između perioda		
	Pre-COVID-19 period*	COVID-19 period*	Post-COVID-19 period*	COVID naspram Pre-	Post-naspram Pre-	Post-naspram COVID
Osnovni antibiotici	73,3 (71)	93,8 (55)	72,1 (49)	28,1	-1,6	-23,1
Antibiotici pod nadzorom	29,9 (29)	73,4 (43)	70,4 (48)	145,2	135,0	-4,2
Rezervni antibiotici	0,1 (0,1)	4,9 (3)	4,1 (3)	3356,9	2781,5	-16,6

*2015-2016: pre-COVID-19 period, 2020-2021: COVID-19 period, 2023-2024: post-COVID-19 period

5.1.4. Trendovi upotrebe antibiotika po vremenskim periodima

Poređenje upotrebe svih grupa antibiotika tokom tri posmatrana perioda prikazano je na Slici 23, gdje je jasno uočljiva dominantna upotreba u COVID-19 periodu.



Slika 23. Upotreba antibiotičkih grupa po studijskim periodima u UKC RS (2015–2016: pre-COVID-19 period, 2020–2021: COVID-19 period, 2023–2024: post-COVID-19 period).

Ukupna upotreba antibiotika izražena u DDD/100 bolesničkih dana pokazala je značajan porast tokom COVID-19 perioda u odnosu na pre-COVID-19 period (+66,6%), uz nastavak povišenih vrijednosti i u post-COVID-19 periodu (+41,8% u odnosu na pre-COVID-19), iako je zabilježen pad u odnosu na COVID-19 period (-14,9%).

Najizraženiji porast tokom COVID-19 perioda uočen je kod karbapenema (+390,5%) i grupe ostalih antibiotika (+485,3%), dok su značajna povećanja zabilježena i kod makrolida (+265,5%), cefalosporina (+74,5%), tetraciklina (+55,7%) i nitroimidazola (+40,3%). Umjereniji porast zabilježen je kod aminoglikozida (+23,0%) i fluorohinolona (+18,3%), dok je upotreba penicilina ostala relativno stabilna (+1,6%).

U post-COVID-19 periodu većina antibiotskih grupa zadržala je viši nivo upotrebe u odnosu na pre-pandemijski period, pri čemu su cefalosporini (+72,8%), karbapenemi (+313,9%) i ostali antibiotici (+365,9%) i dalje pokazivali izrazito povećanu primjenu. Nasuprot tome, tetraciklini (-50,4%), fluorohinoloni (-3,3%), sulfonamidi (-39,7%) i penicilini (-28,5%) bilježe pad u odnosu na pre-COVID-19 period.

U poređenju sa COVID-19 periodom, u postpandemijskom periodu uočen je pad upotrebe većine antibiotskih grupa, naročito makrolida (-59,6%), tetraciklina (-68,1%) i karbapenema (-15,6%). Međutim, uprkos ovom smanjenju, upotreba makrolida, prvenstveno azitromicina, kao i karbapenema, nije se vratila na nivoe zabilježene u pre-pandemijskom periodu. Izuzetak predstavljaju nitroimidazoli (+33,7%) i sulfonamidi (+15,3%), kod kojih je zabilježen porast u odnosu na COVID-19 period (Tabela 5).

Tabela 5. Promjene u upotrebi grupa antibiotika između studijskih perioda (COVID-19 u odnosu na pre-COVID-19 period, post-COVID-19 u odnosu na pre-COVID-19 period, post-COVID-19 u odnosu na COVID-19 period).

	DDD/100 bolesničkih dana								
	Pre-COVID-19 period		COVID-19 period		Post-COVID-19 period		Promjena (%) između perioda		
	2015	2016	2020	2021	2023	2024	COVID naspram Pre-	Post-naspram Pre-	Post-naspram COVID
Penicilini	8,3	9,9	9,9	8,6	7,0	6,0	1,6	-28,5	-29,7
Cefalosporini	15,6	15,7	23,2	31,4	27,7	26,3	74,5	72,8	-1,0
Karbapenemi	1,2	1,7	5,6	8,4	5,7	6,1	390,5	313,9	-15,6
Tetraciklini	3,0	3,5	4,4	5,7	1,7	1,5	55,7	-50,4	-68,1
Fluorohinoloni	6,5	6,7	6,7	8,9	6,7	6,0	18,3	-3,3	-18,2
Aminoglikozidi	5,3	5,6	6,6	6,8	7,2	5,9	23,0	20,1	-2,3
Makrolidi	2,0	2,5	9,8	6,6	2,8	3,8	265,5	47,6	-59,6
Sulfonamidi	1,6	1,6	0,9	0,8	1,4	0,5	-47,7	-39,7	15,3
Linkozamidi	0,5	0,4	0,6	1,3	1,0	0,9	110,5	108,5	-1,0
Nitroimidazoli	3,9	6,0	8,2	5,7	9,9	8,7	40,3	87,5	33,7
Ostali	0,9	1,2	4,9	7,3	4,9	4,8	485,3	365,9	-20,4
Ukupno	48,7	54,7	80,7	91,5	76,1	70,5	66,6	41,8	-14,9

U poređenju sa pre-COVID-19 periodom, medijana ukupne upotrebe antibiotika, izražena u DDD/100 bolesničkih dana, pokazala je statistički značajan porast tokom COVID-19 perioda (80,7 naspram 54,7; $p=0,028$), kao i u post-COVID-19 periodu (73,3 naspram 54,7; $p=0,028$).

Posmatrano po pojedinačnim grupama antibiotika, statistički značajan porast zabilježen je kod karbapenema, prvenstveno meropenema, kao i kod grupe ostalih antibiotika, uključujući vankomicin i kolistin. Iako je kod cefalosporina uočen porast medijane upotrebe sa 18,6 na 26,0 u COVID-19 periodu i na 27,0 u post-COVID-19 periodu, ova razlika nije dostigla statističku značajnost.

Upotreba penicilina, tetraciklina, fluorohinolona i linkozamida nije se statistički značajno razlikovala između posmatranih perioda. Kod aminoglikozida i nitroimidazola uočen je trend porasta upotrebe, ali bez dostizanja statističke značajnosti.

Poređenje medijane upotrebe azitromicina tokom COVID-19 perioda (6,5) u odnosu na pre-COVID-19 period (2,2) ukazuje na izražen porast njegove primjene, uz graničnu statističku značajnost. Međutim, na nivou makrolida kao grupe razlika nije bila statistički značajna, što se

može objasniti padom upotrebe azitromicina u post-COVID-19 periodu. Nasuprot tome, upotreba sulfonamida pokazala je trend smanjenja, takođe bez statističke značajnosti (Tabela 6).

Tabela 6. Poređenje medijana bolničke upotrebe antibiotika između pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

DDD/100 bolesničkih dana				
	Pre-COVID-19 period, medijana (IQR)	COVID-19 period, medijana (IQR)	Post-COVID-19 period, medijana (IQR)	p-vrijednost*
Penicilini	8,3 (3,4)	8,6 (0)	6,5 (0)	0,422
Amoksisicilin	2,5 (1,4)	2,0 (0)	1,9 (0)	0,280
Piperacilin/tazobaktam	0,2 (0,2)	0,9 (0)	0,8 (0)	0,028
Cefalosporini	18,6 (8,5)	26 (0)	27 (0)	0,203
Cefepim	0,3 (0,2)	1,0 (0)	0,6 (0)	0,057
Ceftriakson	7,7 (6,9)	18,4 (0)	19,3 (0)	0,051
Karbapenemi	1,8 (1,2)	5,6 (0)	5,9 (0)	0,032
Meropenem	1,3 (0,9)	4,8 (0)	4,8 (0)	0,032
Tetraciklini	3,0 (0,9)	4,4 (0)	1,6 (0)	0,170
Fluorohinoloni	6,1 (0,8)	6,7 (0)	6,4 (0)	0,391
Aminoglikozidi	5,6 (0,9)	6,7 (0)	6,5 (0)	0,085
Makrolidi	2,5 (1,5)	6,6 (0)	3,3 (0)	0,072
Azitromicin	2,2 (1,5)	6,5 (0)		0,053
Sulfonamidi	1,6 (0,2)	0,9 (0)	0,9 (0)	0,055
Linkozamidi	0,5 (0,4)	1,1 (0)	0,9 (0)	0,136
Nitrozoimidazoli	6,0 (2,2)	8,2 (0)	9,3 (0)	0,088
Ostali	1,3 (0,6)	5,0 (0)	4,8 (0)	0,028
Vankomicin	1,1 (0,2)	2,9 (0)	2,7 (0)	0,028
Kolistin	0,2 (0,3)	1,5 (0)	1,1 (0)	0,022
Ukupno	54,7 (11,4)	80,7 (0)	73,3 (0)	0,028

*Kruskal-Wallis test; IQR- interkvartalni opseg

5.2. Antimikrobna rezistencija

5.2.1. Trendovi antimikrobne rezistencije najznačajnijih bolničkih patogena

5.2.1.1. Antimikrobna rezistencija invazivnih bakterijskih izolata

5.2.1.1.1. Demografski podaci

Tokom desetogodišnjeg perioda u UKC RS analizirano je ukupno 4718 invazivnih bakterijskih izolata, pri čemu je najveći godišnji broj zabilježen 2021. godine. Većina uzoraka poticala je iz hemokultura (97,2%), dok je mali udio izolata dobijen iz likvora (2,8%). Od ukupno osam analiziranih patogena, najčešće su izolovani *Acinetobacter* spp. i *K. pneumoniae*, zatim *E. coli* i *S. aureus*. Gotovo polovina od svih izolata (43,0%) dobijena je od pacijenata liječenih u JIL, pri čemu je *Acinetobacter* spp. bio najzastupljeniji među njima. U ukupnoj populaciji dominirali su pacijenti muškog pola, dok je prema starosnoj strukturi najveći udio činila populacija starija od 65 godina. Detaljne karakteristike invazivnih bakterijskih izolata i pacijenata prikazane su u Tabeli 7.

Tabela 7. Osnovne karakteristike pacijenata i invazivnih bakterijskih izolata.

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Ukupno
Broj izolata, n (%)	751 (15,9)	982 (20,8)	334 (7,1)	1258 (26,7)	711 (15,1)	122 (2,6)	291 (6,1)	269 (5,7)	4718 (100)
Izvor izolata, n									
Krv	748	971	329	1215	700	87	280	258	4588
Cerebrospinalna tečnost	3	11	5	43	11	35	11	11	130
Pol, n									
Muško	279	655	221	816	470	79	194	172	2886
Žensko	470	327	113	441	241	42	97	97	1828
Nepoznato	2	0	0	1	0	1	0	0	4
Godine, n									
0-4	80	137	15	91	61	14	21	22	441
5-19	4	12	7	5	10	15	3	3	59
20-64	318	417	161	515	321	55	131	100	2018
≥65	349	414	150	646	317	38	135	144	2193
Nepoznato	0	2	1	1	2	0	1	0	7
Klinika, n									
Urgentni centar	144	26	9	1	98	12	31	2	323
Hematologija ili onkologija	34	62	33	25	31	12	10	13	220
Infektivne bolesti	274	133	16	21	123	52	43	15	677
Unutrašnje bolesti	120	133	73	46	183	9	98	57	719
Ginekologija i akušerstvo	13	6	0	1	6	0	8	0	34
Hirurške grane	10	27	8	22	50	0	13	11	141
Urologija	28	30	3	1	8	0	14	9	93
Intenzivna njega	48	424	174	1041	139	15	50	136	2027
Pedijatrija i neonatologija	44	42	11	22	39	22	7	9	196
Dječija intenzivna njega	35	98	7	72	29	0	15	14	270
Ostalo	1	1	0	1	5	0	1	1	10
Nepoznato	0	0	0	5	0	0	1	2	8

5.2.1.1.2. Broj invazivnih bakterijskih izolata

Srednja vrijednost broja invazivnih bakterijskih izolata na 1000 bolesničkih dana izračunata je za sva tri vremenska perioda (Tabela 8). U poređenju sa pre-COVID-19 periodom, zabilježen je statistički značajan porast prosječnog broja izolata *K. pneumoniae* tokom COVID-19 i post-COVID-19 perioda. Nasuprot tome, prosječan broj izolata *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. i *E. faecium* dostigao je najviše vrijednosti tokom COVID-19 perioda, uz statistički značajan porast u tom periodu u odnosu na ostale. Za *E. coli*, *S. pneumoniae* i *E. faecalis* nisu utvrđene statistički značajne razlike između posmatranih perioda.

Takođe, ukupan broj izolata pokazao je značajan porast tokom COVID-19 perioda u odnosu na pre-COVID-19 period, nakon čega je u post-COVID-19 periodu zabilježen blagi pad.

Tabela 8. Poređenje srednje vrijednosti broja invazivnih izolata između pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

Bakterija	Broj izolata/1000 BD, srednja vrijednost ($\pm$ SD)			p-vrijednost*
	Pre-COVID-19 period	COVID-19 period	Post-COVID-19 period	
<i>E. coli</i>	0,19 (0,06)	0,16 (0,03)	0,26 (0,04)	0,178
<i>K. pneumoniae</i>	0,15 (0,05)	0,31 (0,07)	0,40 (0,01)	0,003
<i>P. aeruginosa</i>	0,06 (0,04)	0,15 (0,04)	0,08 (0,01)	0,017
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,14 (0,08)	0,77 (0,38)	0,17 (0,04)	0,013
<i>S. aureus</i>	0,15 (0,07)	0,20 (0,02)	0,25 (0,01)	0,138
<i>S. pneumoniae</i>	0,03 (0,02)	0,03 (0,01)	0,04 (0,00)	0,598
<i>E. faecalis</i>	0,07 (0,03)	0,10 (0,03)	0,06 (0,01)	0,396
<i>E. faecium</i>	0,05 (0,03)	0,12 (0,03)	0,06 (0,01)	0,028
Ukupno	0,82 (0,32)	1,77 (0,44)	1,29 (0,03)	0,016

*One-way ANOVA test, BD-bolesnički dan, SD-standardna devijacija

5.2.1.1.3. Rezistencija na antimikrobne lijekove prikazana po vrstama bakterija

U Tabeli 9 prikazana je procentualna prevalenca antimikrobne rezistencije za analizirane patogene prema ispitivanim antibiotskim grupama u tri studijska perioda. Statistički značajan porast rezistencije zabilježen je kod *K. pneumoniae* na cefalosporine, fluorohinolone i karbapeneme, kao i kod *P. aeruginosa* na karbapeneme. Takođe, rezistencija *Acinetobacter* spp. na karbapeneme pokazala je značajan porast, dok je rezistencija *P. aeruginosa* na aminoglikozide pokazala statistički značajan pad.

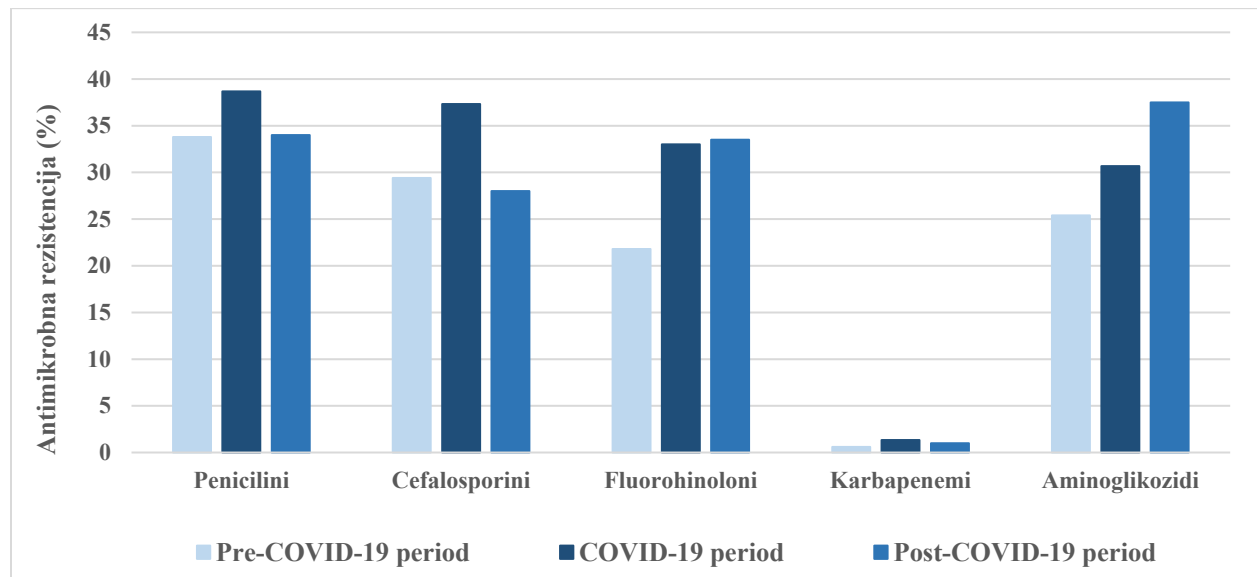
Za ostale kombinacije bakterija i antibiotika, uključujući *E. coli*, *S. aureus* i enterokok nisu utvrđene statistički značajne razlike između posmatranih perioda. Iako nije dostignuta statistička značajnost, kod *S. pneumoniae* je uočen porast rezistencije na makrolide tokom COVID-19 perioda, koji se može smatrati granično značajnim.

Tabela 9. Poređenje prevalence antimikrobne rezistencije invazivnih bakterijskih izolata između pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

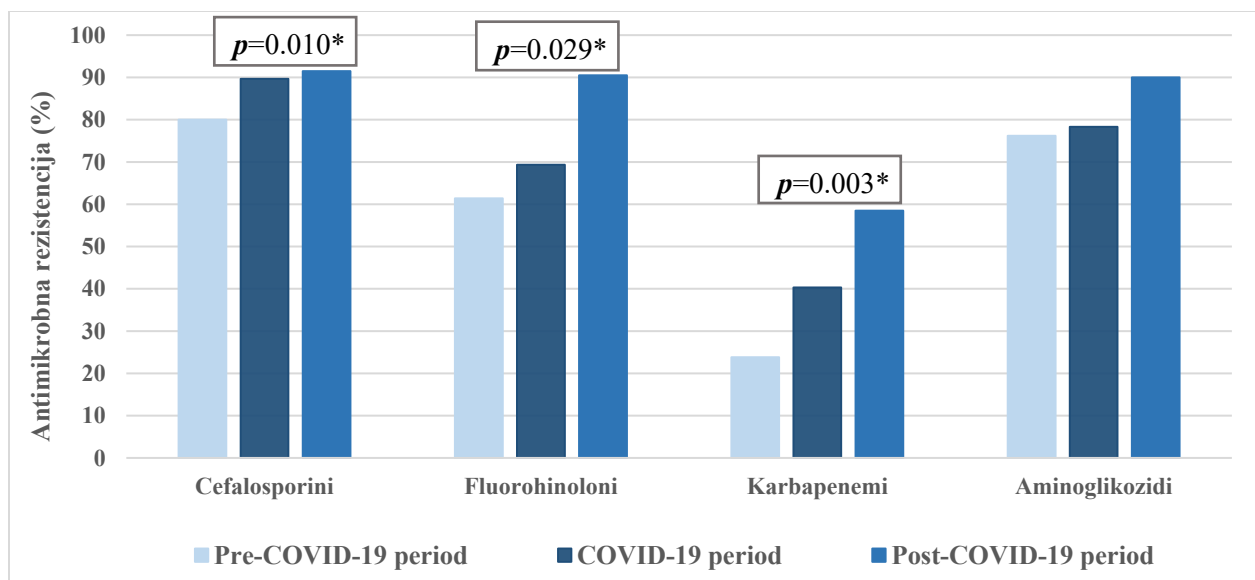
Bakterija	Antibiotska grupa/ antibiotik	Antimikrobna rezistencija %, srednja vrijednost (±SD)			p-vrijednost*
		Pre-COVID-19 period	COVID-19 period	Post-COVID-19 period	
<i>E. coli</i>	Penicilini	33,8 (4,27)	38,7 (4,62)	34,0 (0)	0,292
	Cefalosporini	29,4 (4,56)	37,3 (6,66)	28,0 (2,83)	0,121
	Fluorohinoloni	21,8 (12,76)	33,0 (6,25)	33,5 (9,19)	0,308
	Karbapenemi	0,6 (1,34)	1,3 (1,15)	1 (1,41)	0,747
	Aminoglikozidi	25,4 (5,41)	30,7 (6,43)	37,5 (2,12)	0,080
	MDR	12,6 (7,4)	13,7 (3,05)	17,0 (1,41)	0,682
<i>K. pneumoniae</i>	Cefalosporini	80,0 (3,56)	89,7 (4,93)	91,5 (0,71)	0,010
	Fluorohinoloni	61,4 (9,96)	69,3 (12,01)	90,5 (2,12)	0,029
	Karbapenemi	23,8 (4,55)	40,3 (12,74)	58,5 (3,54)	0,003
	Aminoglikozidi	76,2 (6,06)	78,3 (12,42)	90,0 (2,83)	0,192
	MDR	45,4 (26,17)	60,0 (13,45)	83,0 (4,24)	0,171
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacilin-tazobaktam	29,8 (10,76)	32,7 (4,16)	27,0 (1,41)	0,766
	Cefalosporini	36,2 (6,38)	35,7 (5,51)	38,0 (0)	0,899
	Fluorohinoloni	51,8 (12,58)	47 (6,56)	50 (12,73)	0,846
	Karbapenemi	34,2 (2,77)	57,7 (9,29)	44,0 (0)	0,002
	Aminoglikozidi	58,6 (15,31)	12,0 (20,79)	42,0 (1,41)	0,016
	MDR	24,0 (22,23)	37,7 (10,02)	39,5 (2,12)	0,472
<i>Acinetobacter</i> spp.	Fluorohinoloni	97,2 (2,68)	99,7 (0,58)	100,0 (0)	0,203
	Karbapenemi	93,8 (0,84)	99,0 (1)	96,5 (2,12)	0,001
	Aminoglikozidi	98,0 (2,34)	98,0 (3,46)	97,5 (0,71)	0,970
	MDR	68,4 (39,16)	97,0 (4,36)	92,5 (0,71)	0,405
<i>S. aureus</i>	Meticilin	21,4 (8,82)	28,3 (7,02)	26,5 (2,12)	0,469
<i>S. pneumoniae</i>	Penicilini	41,6 (17,56)	52,3 (5,03)	41,5 (12,02)	0,582
	Makrolidi	47,6 (12,6)	67,7 (3,05)	61,5 (0,71)	0,058
	Fluorohinoloni	3,6 (8,05)	2,3 (4,04)	15,5 (13,44)	0,228
	MDR	29,8 (24,21)	39,7 (9,07)	38,5 (7,78)	0,748
<i>E. faecalis</i>	Vankomicin	0,8 (1,79)	8,7 (10,97)	10,0 (4,24)	0,171
<i>E. faecium</i>	Vankomicin	42,0 (6,08)	45,7 (6,03)	47,5 (10,61)	0,600

*One-way ANOVA test, SD-standardna devijacija, MDR- multirezistentne

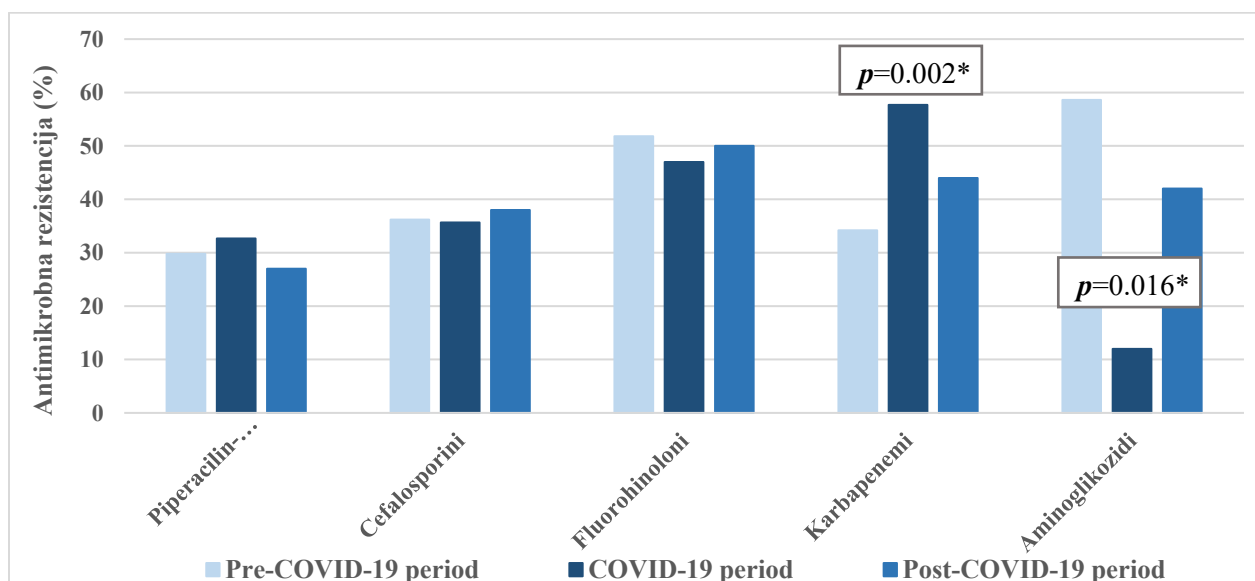
Na Slikama 24-31 prikazana je dinamika promjena rezistencije tokom posmatranih perioda za svih osam analiziranih patogena, pri čemu su identifikovani trendovi statistički značajnog porasta i smanjenja rezistencije. Rezistencija *K. pneumoniae* na cefalosporine, fluorohinolone i karbapeneme pokazala je kontinuiran i statistički značajan porast tokom COVID-19 i post-COVID-19 perioda, dok je rezistencija *P. aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. na karbapeneme značajno porasla tokom COVID-19 perioda, u poređenju sa pre-pandemijskim vrijednostima. Rezistencija *P. aeruginosa* na aminoglikozide tokom COVID-19 perioda je pokazala statistički značajan pad, a kod *S. pneumoniae* uočen je porast rezistencije na makrolide tokom istog perioda, koji je bio na granici statističke značajnosti, u poređenju sa pre-COVID-19 periodom.



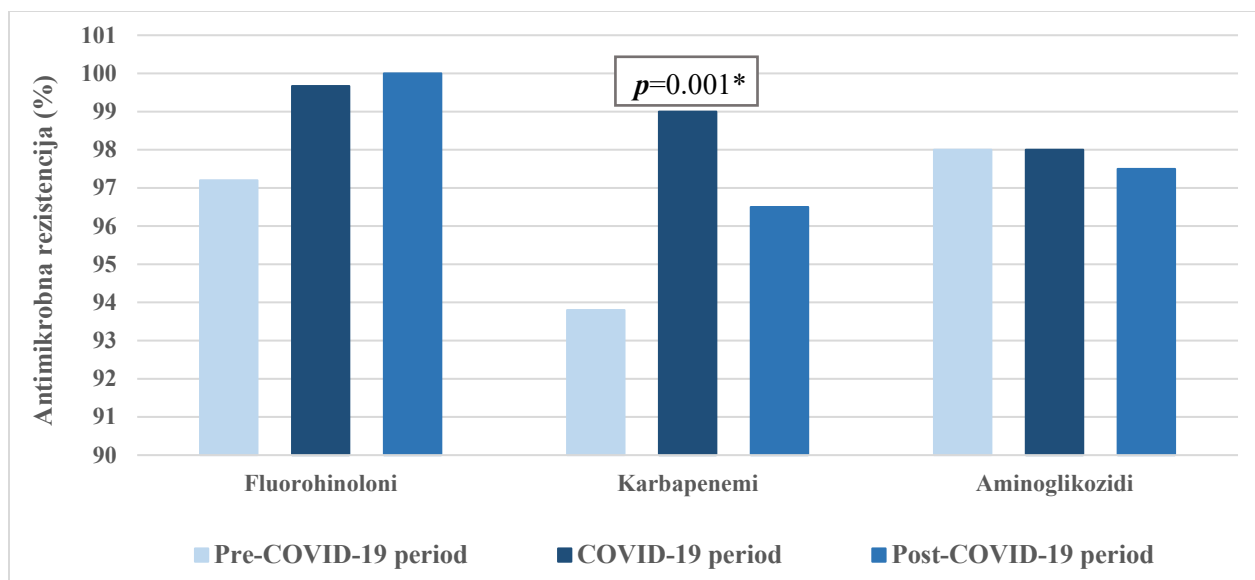
Slika 24. Promjene antimikrobne rezistencije *E. coli* tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.



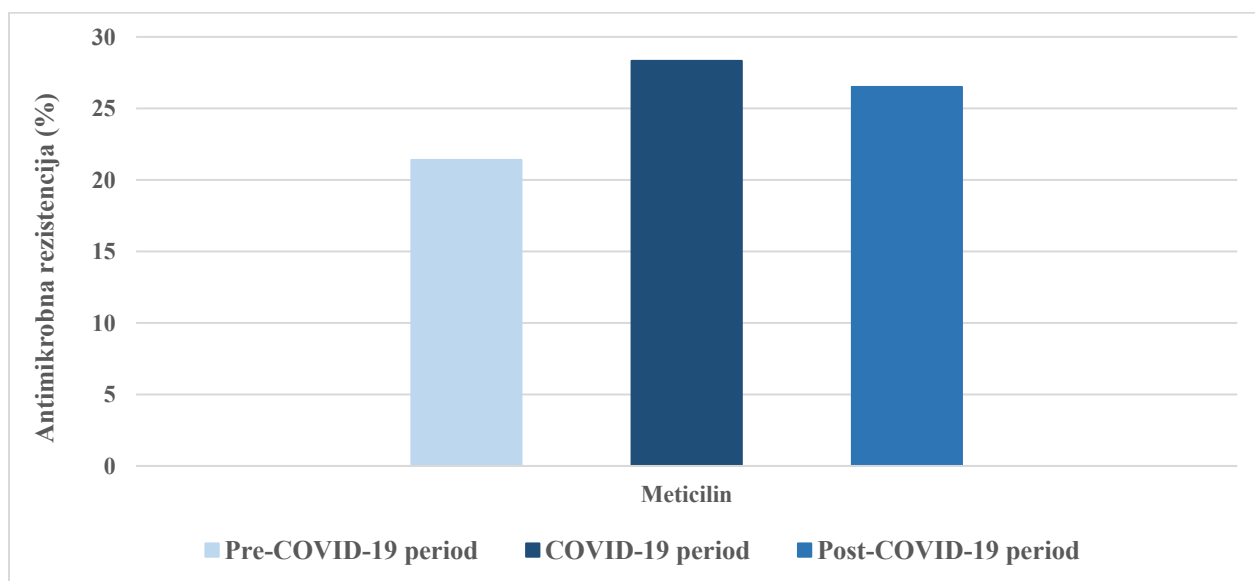
Slika 25. Promjene antimikrobne rezistencije *K. pneumoniae* tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda (**One-way ANOVA* test).



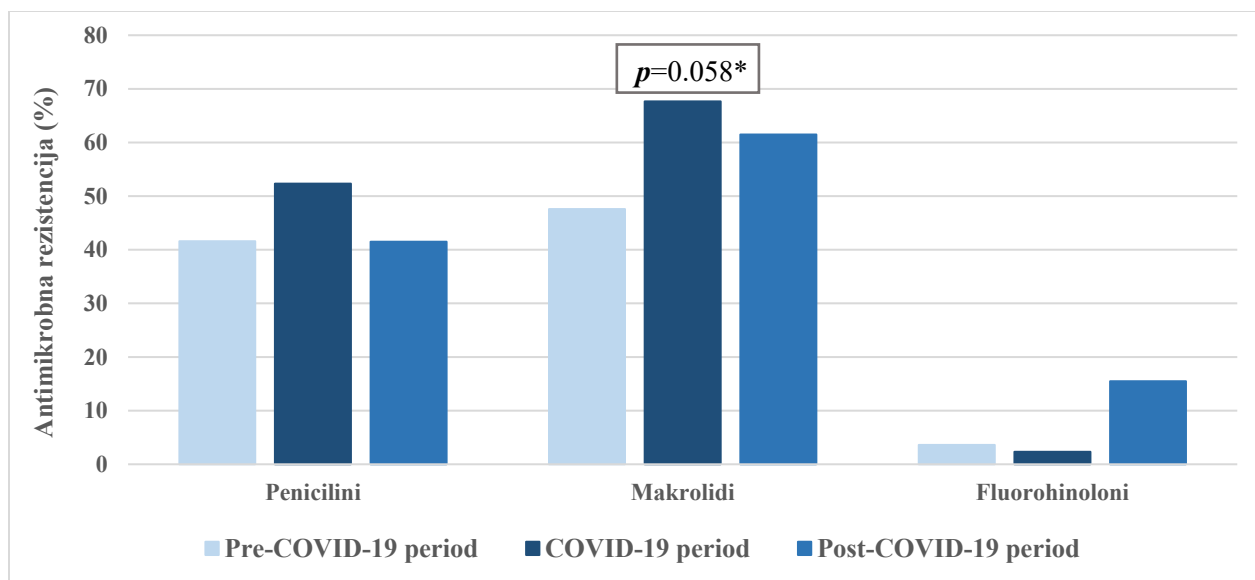
Slika 26. Promjene antimikrobne rezistencije *P. aeruginosa* tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda (**One-way ANOVA* test).



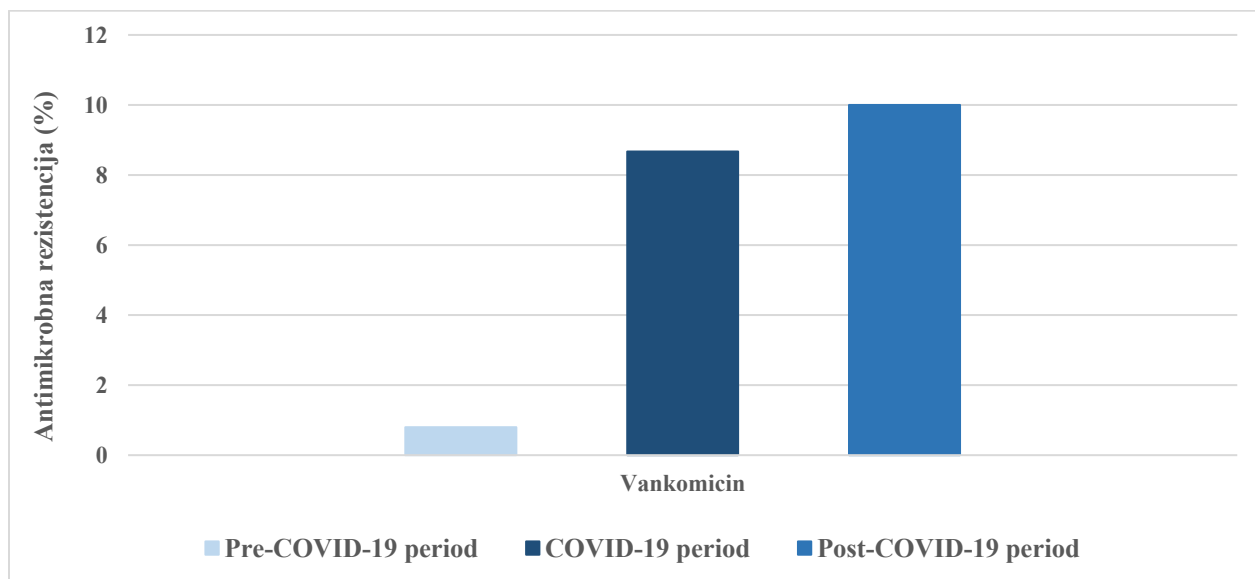
Slika 27. Promjene antimikrobne rezistencije *Acinetobacter* spp. tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda (**One-way ANOVA* test).



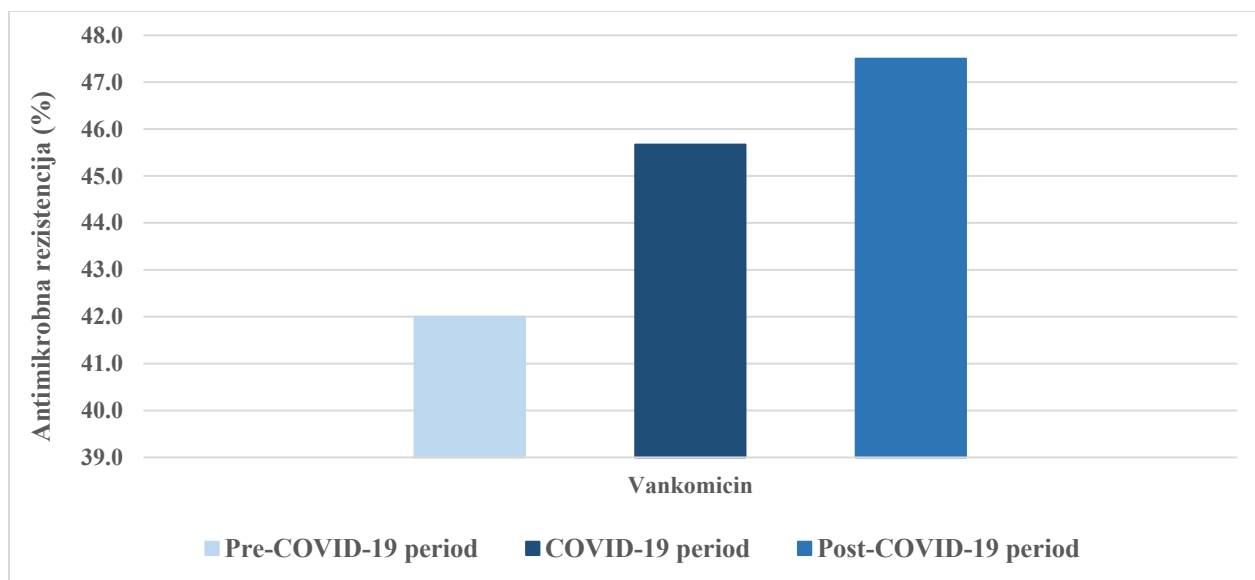
Slika 28. Promjene antimikrobne rezistencije *S. aureus* tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.



Slika 29. Promjene antimikrobne rezistencije *S. pneumoniae* tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda (**One-way ANOVA* test).



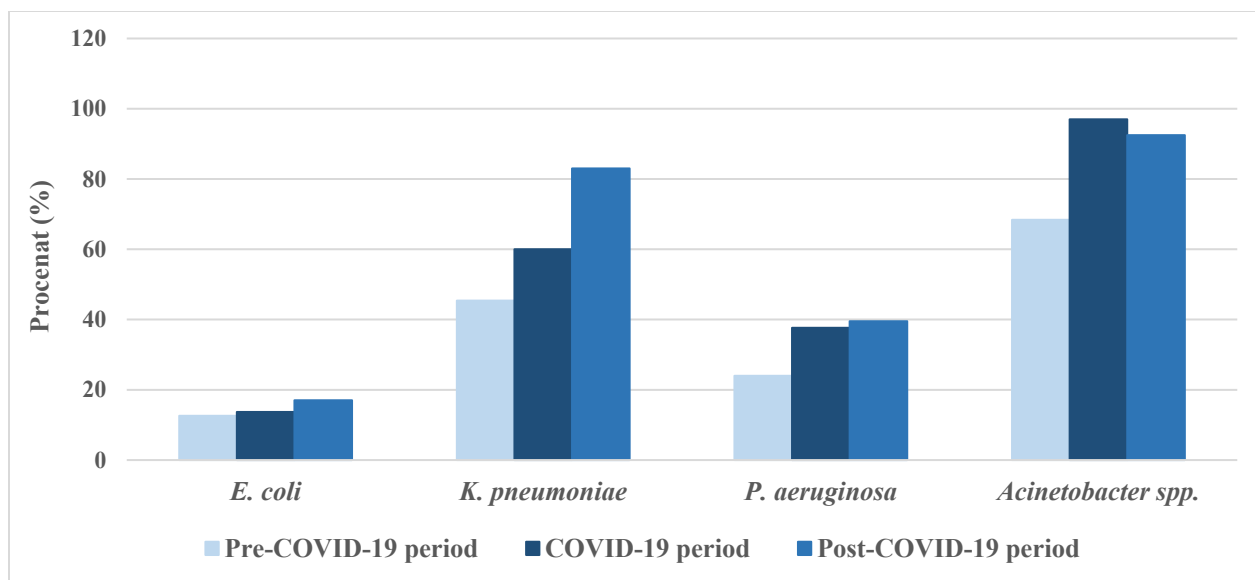
Slika 30. Promjene antimikrobne rezistencije *E. faecalis* tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.



Slika 31. Promjene antimikrobne rezistencije *E. faecium* tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

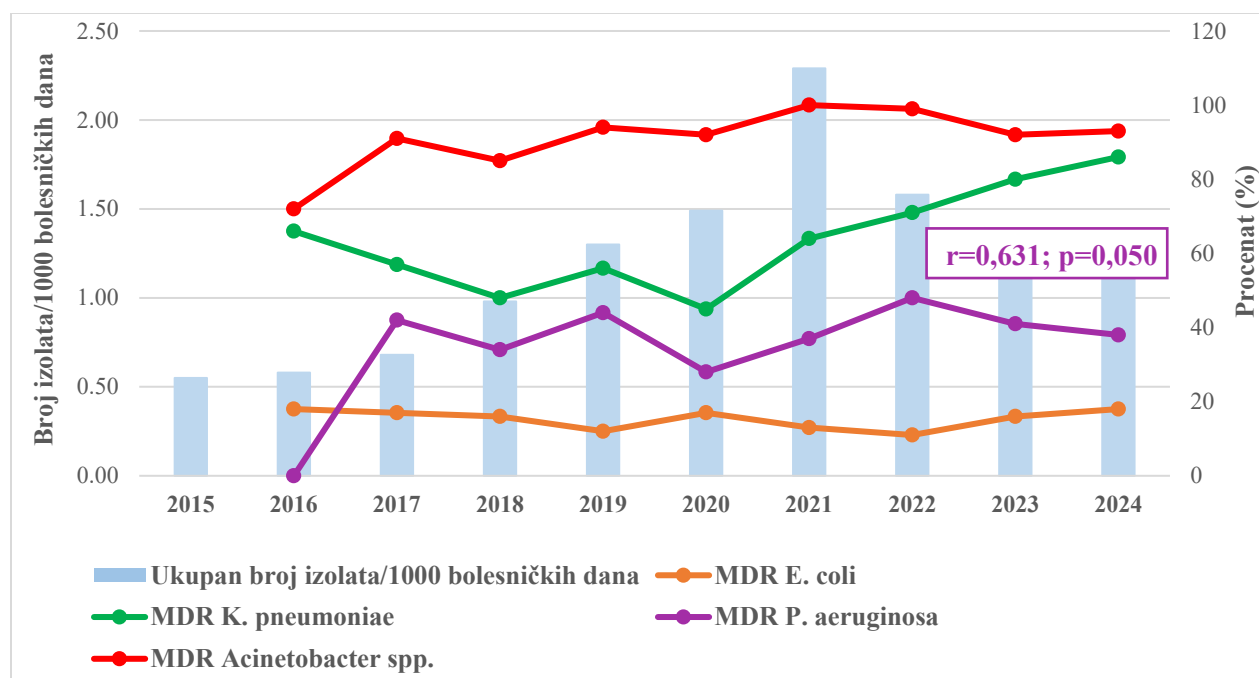
5.2.1.1.4. Učestalost multirezistentnih sojeva

Najviši procenat MDR sojeva zabilježen je kod *Acinetobacter* spp, gdje je tokom COVID-19 perioda dostigao 97%, nakon čega je u post-COVID-19 periodu blago smanjen, ali je ostao na visokom nivou (92,5%). Visoke vrijednosti MDR registrovane su i kod *K. pneumoniae*, kod koje je procenat kontinuirano rastao i u post-COVID-19 periodu dostigao 83%. Kod *P. aeruginosa* uočen je umjeren porast MDR tokom pandemije, uz blago povećanje i u post-pandemijskom periodu, dok je *E. coli* pokazala najniže vrijednosti MDR, sa postepenim porastom kroz sve posmatrane periode (Slika 32).



Slika 32. Udio MDR sojeva invazivnih bakterijskih izolata tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

Na Slici 33 prikazana je analiza korelacije između ukupnog broja izolata na 1000 bolesničkih dana i udjela MDR bakterija tokom posmatranog perioda. Uočene su pozitivne korelacije različitog intenziteta između ukupnog broja izolata i udjela MDR bakterija. Najizraženija povezanost zabilježena je kod *P. aeruginosa*, gdje je utvrđena pozitivna korelacija umjereno visokog stepena koja je dostigla graničnu statističku značajnost, dok je sličan obrazac uočen i kod *Acinetobacter spp.* i *K. pneumoniae*, bez dostizanja statističke značajnosti. Nasuprot tome, kod *E. coli* nije utvrđena značajna povezanost između ukupnog broja izolata i udjela MDR sojeva.



Slika 33. Korelacija između ukupnog broja invazivnih izolata i procenta MDR sojeva tokom perioda 2015-2024. godine (r - Pearsonov koeficijent korelacije). Podatak o procentu MDR za 2015. nije dostupan.

5.2.1.2. Antimikrobna rezistencija urinarnih bakterijskih izolata

5.2.1.2.1. *Escherichia coli*

5.2.1.2.1.1. Demografske karakteristike

U Tabeli 10 prikazane su demografske i kliničke karakteristike izolata *E. coli* iz urina tokom desetogodišnjeg perioda. Ukupno je analizirano 6989 izolata, pri čemu je najveći broj zabilježen u pre-COVID-19 periodu, a najmanji broj izolata registrovan je tokom COVID-19 perioda.

Većina izolata poticala je od pacijenata ženskog pola, bez statistički značajnih razlika između posmatranih perioda. Medijana starosti pacijenata iznosila je 47 godina (interkvartilni opseg 70), uz statistički značajne razlike između perioda ($p < 0,001$), pri čemu je najviša medijana zabilježena u post-COVID-19 periodu (53,5 godina).

Raspodjela izolata prema klinikama pokazala je statistički značajne razlike između posmatranih perioda ($p < 0,001$). Najveći udio izolata zabilježen je na Klinici za dječije bolesti (34,6%), zatim na Klinici za unutrašnje bolesti (19,5%) i Klinici za infektivne bolesti (17,9%).

Tokom COVID-19 i post-COVID-19 perioda uočen je relativni porast udjela izolata na Klinici za ginekologiju, neurologiju, hirurgiju i onkologiju, dok je udio izolata sa Klinike za dječije bolesti i Klinike za infektivne bolesti smanjen u odnosu na pre-COVID-19 period.

Tabela 10. Karakteristike *E. coli* izolata iz urina tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

	Ukupno	Pre-COVID-19 period	COVID-19 period	Post-COVID-19 period	p-vrijednost
Pol, n (%)					
Muškarci	2031 (29,2)	1015 (29,7)	460 (28,3)	556 (28,9)	0,540 ¹
Žene	4933 (70,8)	2399 (70,3)	1168 (71,7)	1366 (71,1)	
Godine, medijana (IQR)	47,0 (70,0)	45 (68,0)	44 (70,0)	53,5 (70,0)	<0,001 ²
Klinika, n (%)					
Infektivne bolesti	1249 (17,9)	715 (20,9)	221 (13,5)	313 (16,2)	<0,001 ¹
Intenzivna njega	211 (3,0)	122 (3,6)	46 (2,8)	43 (2,2)	
Dječije bolesti	2415 (34,6)	1283 (37,4)	571 (35,0)	561 (29,1)	
Unutrašnje bolesti	1366 (19,5)	704 (20,5)	303 (18,6)	359 (18,6)	
Kardiologija	224 (3,2)	123 (3,6)	38 (2,3)	63 (3,3)	
Neurologija	383 (5,5)	155 (4,5)	97 (5,9)	131 (6,8)	
Ginekologija i akušerstvo	568 (8,1)	189 (5,5)	148 (9,1)	231 (12,0)	
Urologija	76 (1,1)	38 (1,1)	21 (1,3)	17 (0,9)	
Hirurške grane	118 (1,7)	30 (0,9)	33 (2,0)	55 (2,9)	
Onkologija	108 (1,5)	19 (0,6)	43 (2,6)	46 (2,4)	
Pulmologija	70 (1,0)	24 (0,7)	21 (1,3)	25 (1,3)	
Drugo	201 (2,9)	27 (0,8)	90 (5,5)	84 (4,4)	
Ukupno	6989 (100)	3429 (100)	1632 (100)	1928 (100)	

¹ Pearson *Chi-Square* test, ² Mann-Whitney *U* test, IQR-interkvartalni opseg

5.2.1.2.1.2. Broj *E. coli* izolata iz urina

Srednja vrijednost broja izolata *E. coli* na 1000 bolesničkih dana za sva tri posmatrana perioda je prikazana u Tabeli 11. Tokom COVID-19 perioda broj izolata *E. coli* bio je niži u odnosu na pre-COVID-19 period, dok je u post-COVID-19 periodu zabilježen porast. Međutim, ove razlike nisu bile statistički značajne.

Tabela 11. Poređenje srednje vrijednosti broja *E. coli* izolata iz urina između pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

Bakterija	Broj izolata/1000 BD, srednja vrijednost ($\pm$ SD)			p-vrijednost*
	Pre-COVID-19 period	COVID-19 period	Post-COVID-19 period	
<i>E. coli</i>	1,89 (0,81)	1,47 (0,22)	2,20 (0,07)	0,460

*One-way ANOVA test, BD-bolesnički dan, SD-standardna devijacija

5.2.1.2.1.3. Antimikrobna rezistencija *E. coli* izolata iz urina

U Tabeli 12 prikazana je rezistencija *E. coli* izolata iz urina na ispitivane antibiotske grupe tokom posmatranih perioda. Najviši nivo rezistencije zabilježen je na peniciline (82,5%), uz statistički značajan porast tokom COVID-19 perioda u odnosu na pre-COVID-19 period, te značajno smanjenje u post-COVID-19 periodu u odnosu na oba prethodna perioda ($p < 0,001$). Statistički značajne razlike između perioda uočene su i za aminoglikozide ($p < 0,001$) i sulfametoksazol/trimetoprim ($p = 0,018$). Rezistencija *E. coli* na aminoglikozide značajno je porasla tokom COVID-19 i post-COVID-19 perioda u odnosu na pre-COVID-19 period, dok je za sulfametoksazol/trimetoprim zabilježen porast tokom pandemije, praćen značajnim smanjenjem u post-COVID-19 periodu.

Takođe, uočen je statistički značajan pad rezistencije na cefalosporine treće generacije ($p = 0,008$) i karbapeneme ($p = 0,002$) u post-COVID-19 periodu u odnosu na pre-COVID-19 period, pri čemu je rezistencija na karbapeneme bila značajno niža i u poređenju sa COVID-19 periodom. Dodatno, zabilježen je trend smanjenja rezistencije na fluorohinolone, ali bez dostizanja statističke značajnosti između perioda.

Tabela 12. Antimikrobna rezistencija *E. coli* izolata iz urina tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

Antibiotska grupa/antibiotik	Ukupno	Pre-COVID-19 period	COVID-19 period	Post-COVID-19 period	p-vrijednost*
Penicilini, n (%)	4938 (82,5)	2494 (82,1)	1273 (89,3)	1171 (76,7)	<0,001
Cefalosporini treće generacije, n (%)	2419 (36,3)	1189 (38,0)	586 (36,1)	644 (33,7)	0,008
Karbapenemi, n (%)	34 (1,1)	18 (1,2)	15 (2,0)	1 (0,1)	0,002
Aminoglikozidi, n (%)	2491 (37,0)	1121 (34,5)	616 (38,5)	754 (40,1)	<0,001
Fluorohinoloni, n (%)	984 (27,1)	316 (28,7)	295 (25,8)	373 (26,8)	0,280
Sulfametoksazol/trimetoprim, n (%)	2688 (40,1)	1243 (39,3)	699 (43,1)	746 (39,0)	0,018

*Pearson Chi-Square test

5.2.1.2.2. *Klebsiella pneumoniae*

5.2.1.2.2.1. Demografske karakteristike

U Tabeli 13 prikazane su demografske i kliničke karakteristike izolata *K. pneumoniae* iz urina tokom desetogodišnjeg perioda. Ukupno je analizirano 5286 izolata, pri čemu je najveći broj zabilježen u post-COVID-19 periodu, a najmanji broj izolata registrovan je tokom COVID-19 perioda.

Raspodjela prema polu pokazala je statistički značajnu razliku između perioda ($p=0,037$), pri čemu je u ukupnoj populaciji zabilježena približno jednaka zastupljenost muškaraca i žena. Medijana starosti iznosila je 63 godine (interkvartalni opseg 72), uz statistički značajne razlike između perioda ($p<0,001$), sa najvišim vrijednostima u post-COVID-19 periodu (67 godina).

Raspodjela izolata prema klinikama takođe je pokazala statistički značajne razlike između perioda ($p<0,001$). Najveći udio izolata zabilježen je na Klinici za dječije bolesti (25,6%), Klinici za unutrašnje bolesti (21,5%) i Klinici za infektivne bolesti (20,5%). Tokom COVID-19 perioda uočen je porast udjela izolata iz JIL, dok je u post-COVID-19 periodu zabilježen porast udjela izolata na Klinici za infektivne i unutrašnje bolesti, uz istovremeno smanjenje udjela izolata sa Klinike za dječije bolesti.

Tabela 13. Karakteristike *K. pneumoniae* izolata iz urina tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

	Ukupno	Pre-COVID-19 period	COVID-19 period	Post-COVID-19 period	P-vrijednost
Pol, n (%)					
Muškarci	2657 (50,7)	931 (50,1)	683 (48,5)	1043 (52,8)	0,037¹
Žene	2587 (49,3)	929 (49,9)	726 (51,5)	932 (47,2)	
Godine, medijana (IQR)	63,0 (72,0)	58,0 (72,0)	61,0 (71,0)	67,0 (31,0)	<0,001²
Klinika, n (%)					
Infektivne bolesti	1081 (20,5)	428 (22,6)	167 (11,8)	486 (24,5)	<0,001¹
Intenzivna njega	580 (11,0)	151 (8,0)	209 (14,8)	220 (11,1)	
Dječije bolesti	1351 (25,6)	654 (34,6)	372 (26,3)	325 (16,4)	
Unutrašnje bolesti	1136 (21,5)	339 (17,9)	315 (22,3)	482 (24,3)	
Kardiologija	207 (3,9)	76 (4,0)	52 (3,7)	79 (4,0)	
Neurologija	196 (3,7)	67 (3,5)	64 (4,5)	65 (3,3)	
Ginekologija i akušerstvo	132 (2,5)	46 (2,4)	28 (2,0)	58 (2,9)	
Urologija	129 (2,4)	54 (2,9)	39 (2,8)	36 (1,8)	
Hirurške grane	171 (3,2)	46 (2,4)	59 (4,2)	66 (3,3)	
Onkologija	76 (1,4)	15 (0,8)	27 (1,9)	34 (1,7)	
Pulmologija	94 (1,8)	8 (0,4)	31 (2,2)	55 (2,8)	
Drugo	132 (2,5)	6 (0,3)	51 (3,6)	75 (3,8)	
Ukupno	5286 (100)	1890 (100)	1415 (100)	1981 (100)	

¹ Pearson Chi-Square test, ² Mann-Whitney U test, IQR-interkvartalni opseg

5.2.1.2.2.2. Broj *K. pneumoniae* izolata iz urina

Srednja vrijednost broja izolata *K. pneumoniae* na 1000 bolesničkih dana za sva tri posmatrana perioda je prikazana u Tabeli 14. Broj izolata *K. pneumoniae* iz urina pokazao je trend rasta kroz posmatrane periode. Međutim, razlike između perioda nisu dostigle statističku značajnost (p=0,051).

Tabela 14. Poređenje srednje vrijednosti broja *K. pneumoniae* izolata iz urina između pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

Bakterija	Broj izolata/1000 BD, srednja vrijednost ($\pm$ SD)			p-vrijednost*
	Pre-COVID-19 period	COVID-19 period	Post-COVID-19 period	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,04 (0,47)	1,24 (0,60)	2,27 (0,19)	0,051

*One-way ANOVA test, BD-bolesnički dan, SD-standardna devijacija

5.2.1.2.2.3. Antimikrobna rezistencija *K. pneumoniae* izolata iz urina

U Tabeli 15 prikazana je rezistencija *K. pneumoniae* izolata iz urina na ispitivane antibiotske grupe tokom posmatranih perioda. Za sve analizirane antibiotike uočene su statistički značajne razlike između perioda ($p < 0,001$).

Rezistencija na cefalosporine treće generacije i karbapeneme značajno je porasla tokom COVID-19 i post-COVID-19 perioda u odnosu na pre-COVID-19 period. Za aminoglikozide, fluorohinolone, sulfametoksazol/trimetoprim i kolistin zabilježen je kontinuiran porast rezistencije kroz sve periode, pri čemu je rezistencija bila značajno viša i u COVID-19 i u post-COVID-19 periodu u odnosu na pre-COVID-19 period, kao i dodatno značajno viša u post-COVID-19 u odnosu na COVID-19 period.

Tabela 15. Antimikrobna rezistencija *K. pneumoniae* izolata iz urina tokom pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

Antibiotska grupa/antibiotik	Ukupno	Pre-COVID-19 period	COVID-19 period	Post-COVID-19 period	P-vrijednost*
Cefalosporini treće generacije, n (%)	4177 (82,3)	1345 (77,6)	1149 (83,9)	1683 (85,5)	<0,001
Karbapenemi, n (%)	1583 (37,7)	282 (23,2)	559 (45,1)	742 (42,5)	<0,001
Aminoglikozidi, n (%)	3933 (76,8)	1273 (71,1)	1081 (78,1)	1579 (81,0)	<0,001
Fluorohinoloni, n (%)	2348 (69,7)	481 (63,5)	773 (68,5)	1094 (73,7)	<0,001
Sulfametoksazol/trimetoprim, n (%)	3716 (72,7)	1079 (61,9)	1076 (76,6)	1561 (79,6)	<0,001
Kolistin, n (%)	262 (45,4)	35 (22,7)	21 (36,2)	206 (56,4)	<0,001

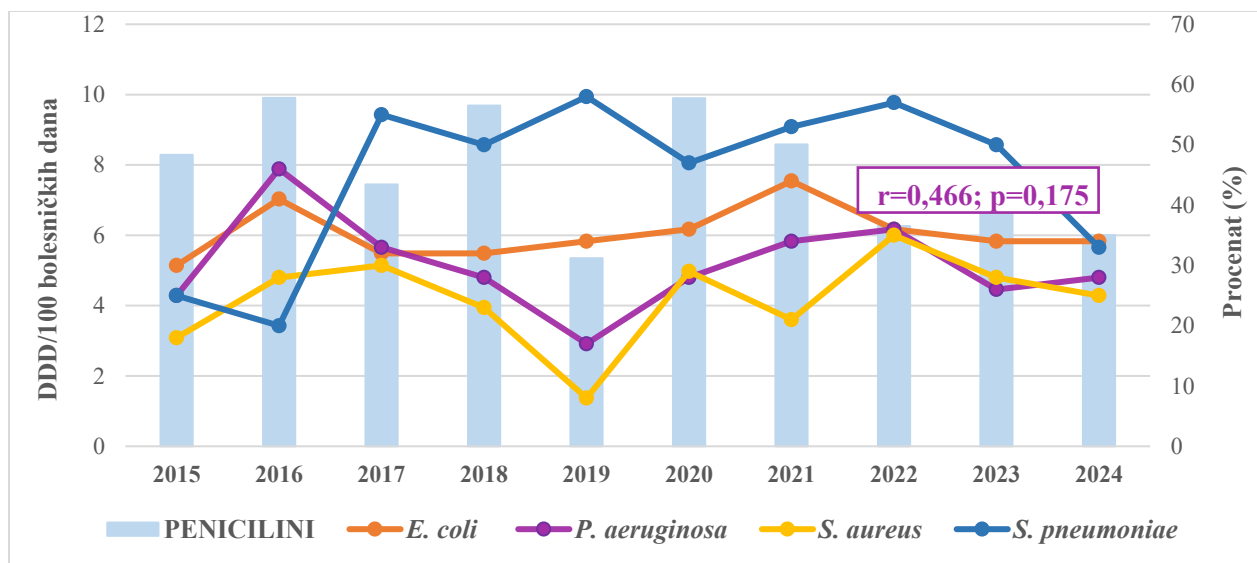
*Pearson Chi-Square test

5.2.2. Poređenje između upotrebe antibiotika i antimikrobne rezistencije

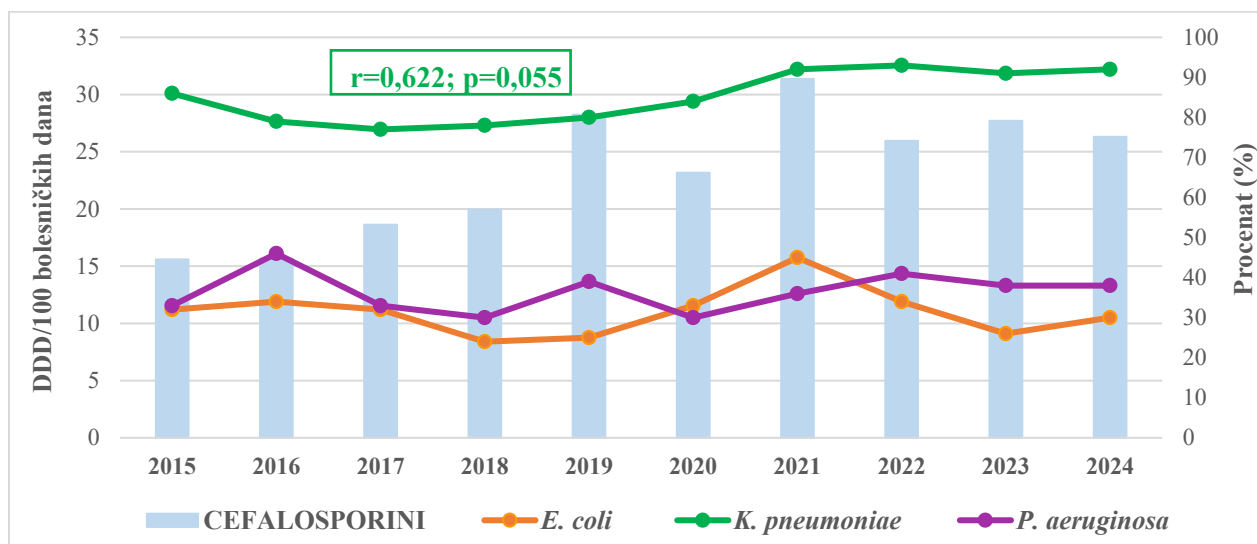
5.2.2.1. Invazivni bakterijski izolati

Na Slikama 34-40 prikazane su korelacije između upotrebe antibiotika i rezistencije bakterija tokom desetogodišnjeg perioda. Uočena je pozitivna korelacija veoma visokog stepena između upotrebe karbapenema i rezistencije *Acinetobacter* spp. ($r=0,861$; $p=0,001$). Pozitivna korelacija visokog stepena dobijena je između upotrebe vankomicina i rezistencije *E. faecalis* ($r=0,798$; $p=0,006$). Takođe, pozitivne korelacije visokog stepena zabilježene su između upotrebe cefalosporina i rezistencije *K. pneumoniae* ($r=0,622$; $p=0,055$), kao i između upotrebe karbapenema i rezistencije *K. pneumoniae* ($r=0,634$; $p=0,049$) i *P. aeruginosa* ($r=0,634$; $p=0,049$), ali uz dostizanje granične statističke značajnosti. Pozitivna korelacija umjereno visokog stepena zabilježena je između upotrebe makrolida i rezistencije *S. pneumoniae* ($r=0,594$; $p=0,070$), kao i između upotrebe penicilina i rezistencije *P. aeruginosa* ($r=0,466$; $p=0,175$), bez dostizanja statističke značajnosti. Za ostale analizirane kombinacije nisu utvrđene statistički značajne korelacije.

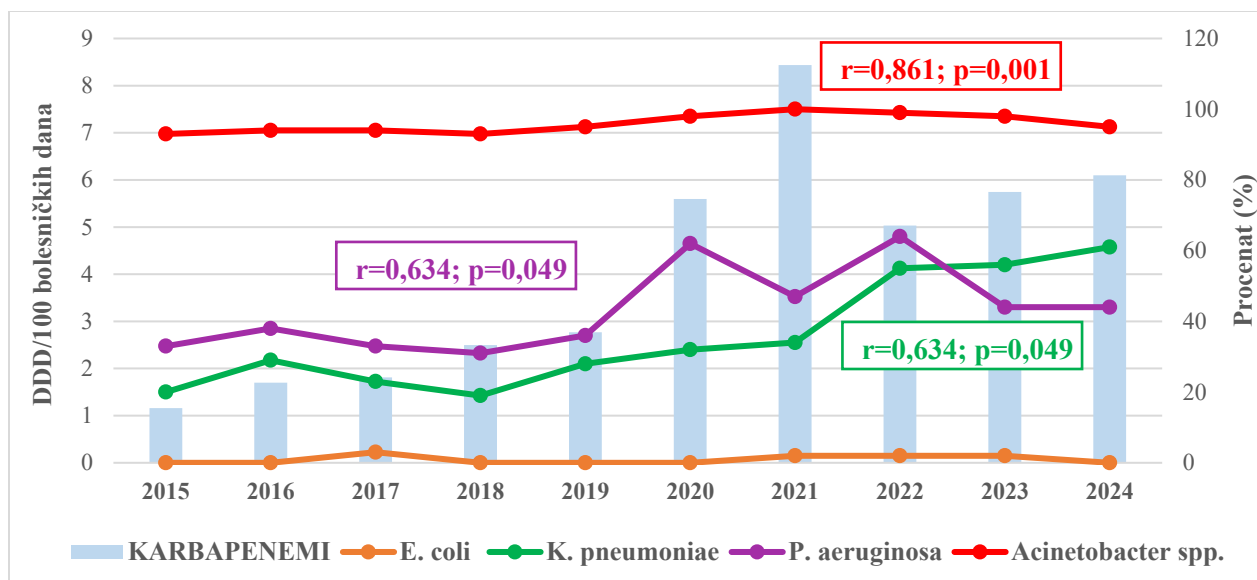
Negativna korelacija umjereno visokog stepena dobijena je između upotrebe aminoglikozida i rezistencije *P. aeruginosa* ($r= -0,586$; $p=0,075$), dok su negativne korelacije niskog stepena zabilježene između upotrebe fluorohinolona i rezistencije *K. pneumoniae* i *S. pneumoniae*, kao i između upotrebe penicilina i rezistencije *S. pneumoniae*. Sve negativne korelacije nisu imale statističku značajnost.



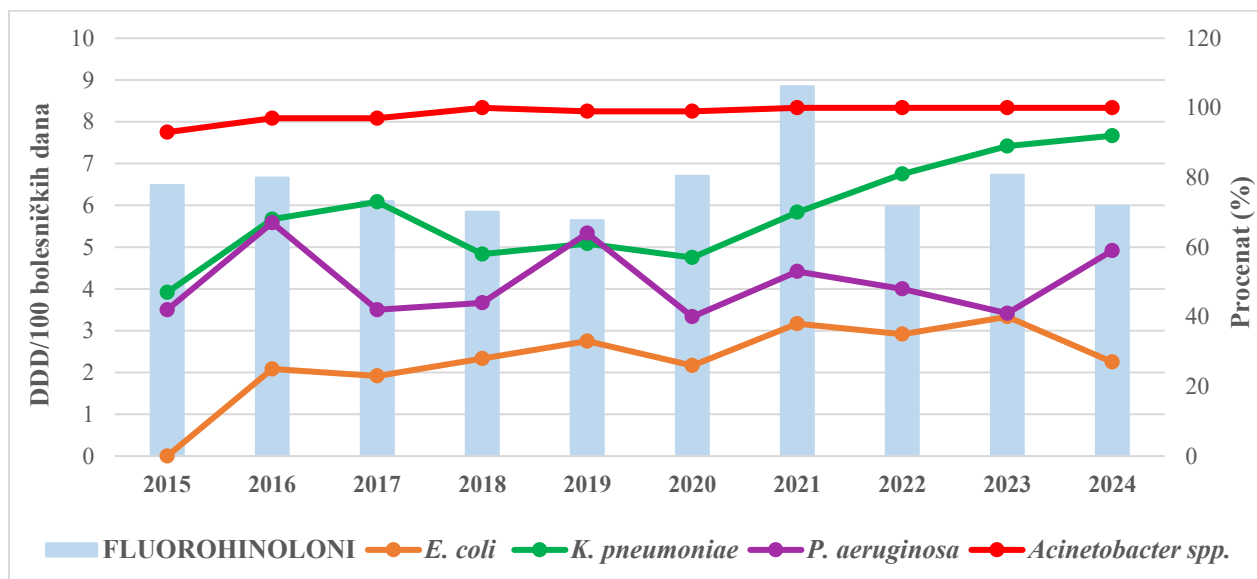
Slika 34. Korelacija između upotrebe penicilina i rezistencije *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* i *S. pneumoniae*, od 2015. do 2024. godine (r - Pearsonov koeficijent korelacije).



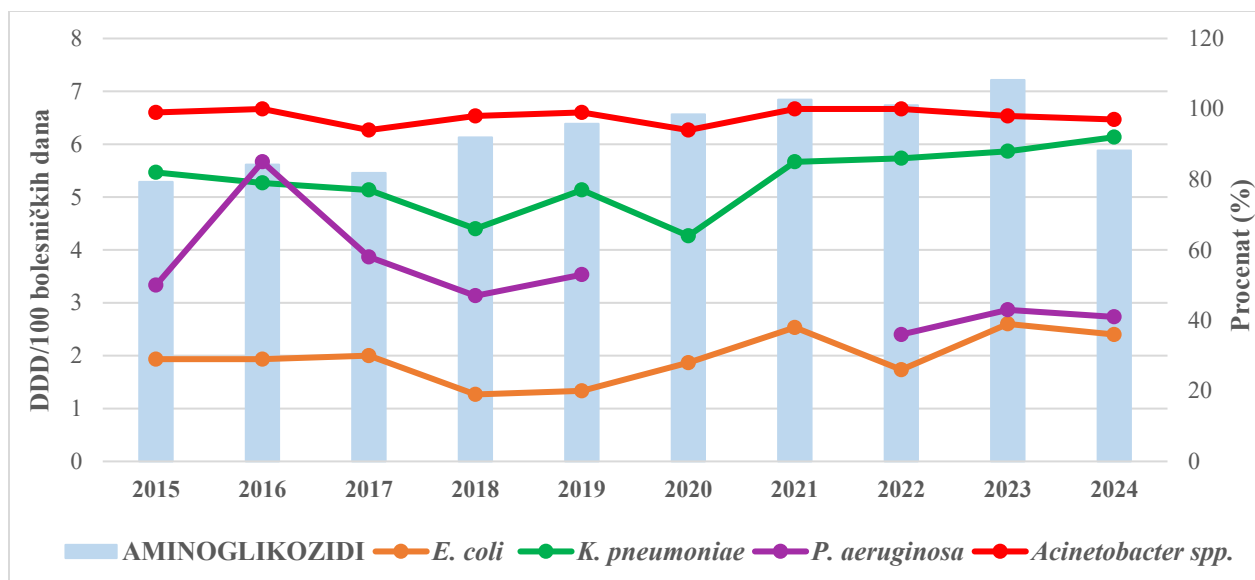
Slika 35. Korelacija između upotrebe cefalosporina i rezistencije *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*, od 2015. do 2024. godine (r - Pearsonov koeficijent korelacije).



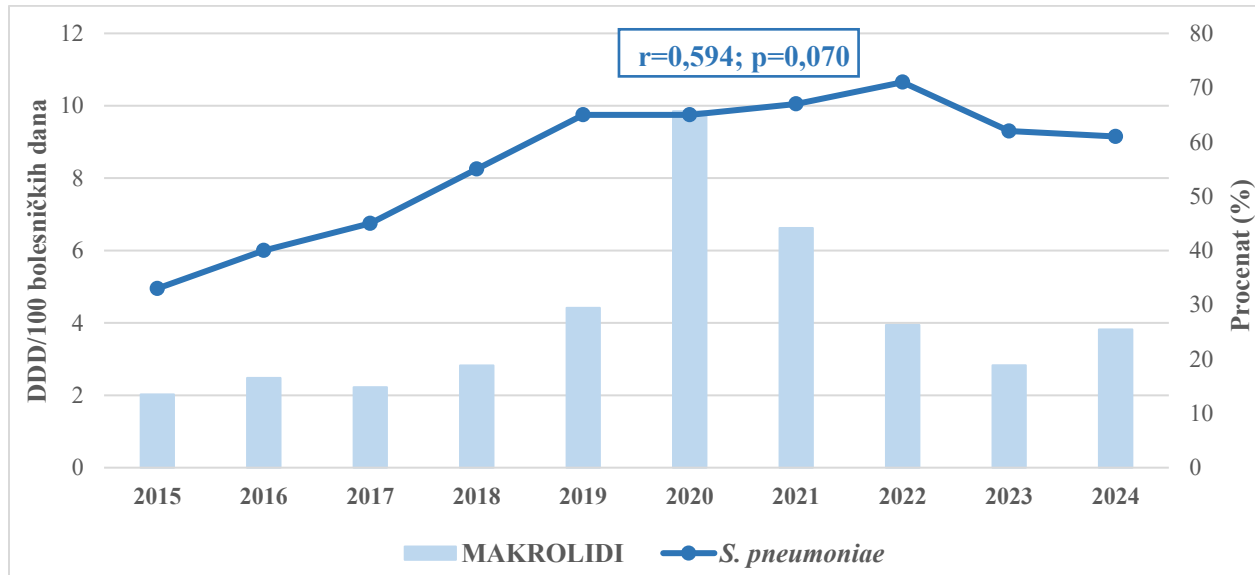
Slika 36. Korelacija između upotrebe karbapenema i rezistencije *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *Acinetobacter* spp, od 2015. do 2024. godine (r - Pearsonov koeficijent korelacije).



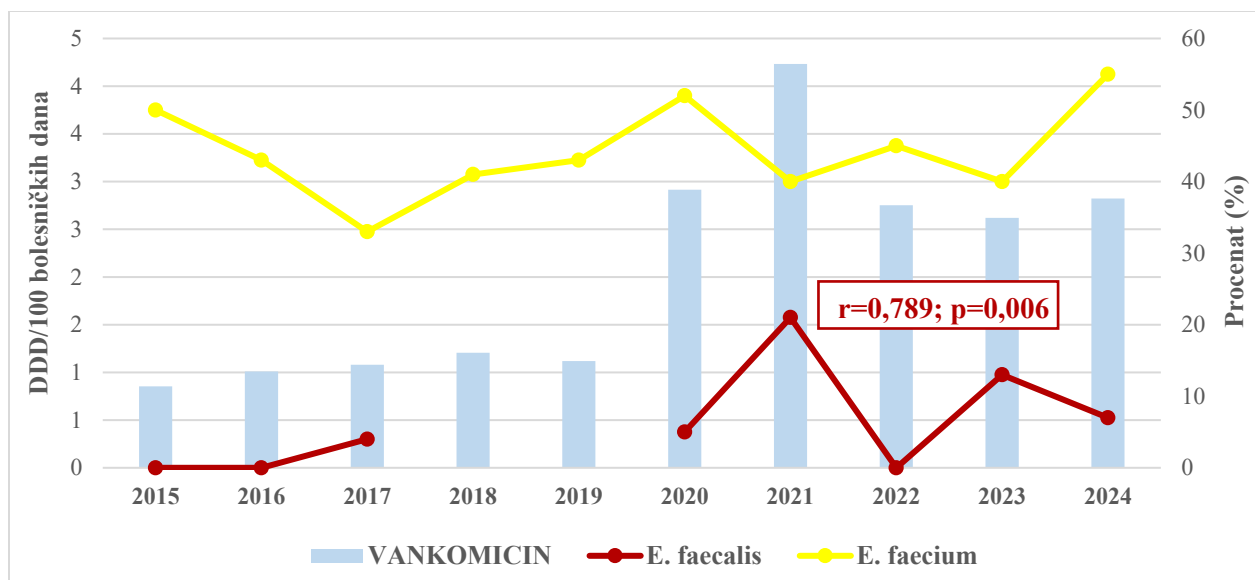
Slika 37. Korelacija između upotrebe fluorohinolona i rezistencije *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *Acinetobacter* spp, od 2015. do 2024. godine.



Slika 38. Korelacija između upotrebe aminoglikozida i rezistencije *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *Acinetobacter spp.*, od 2015. do 2024. godine (podatak o vrijednosti rezistencije *P. aeruginosa* za 2020. i 2021. nije dostupan).



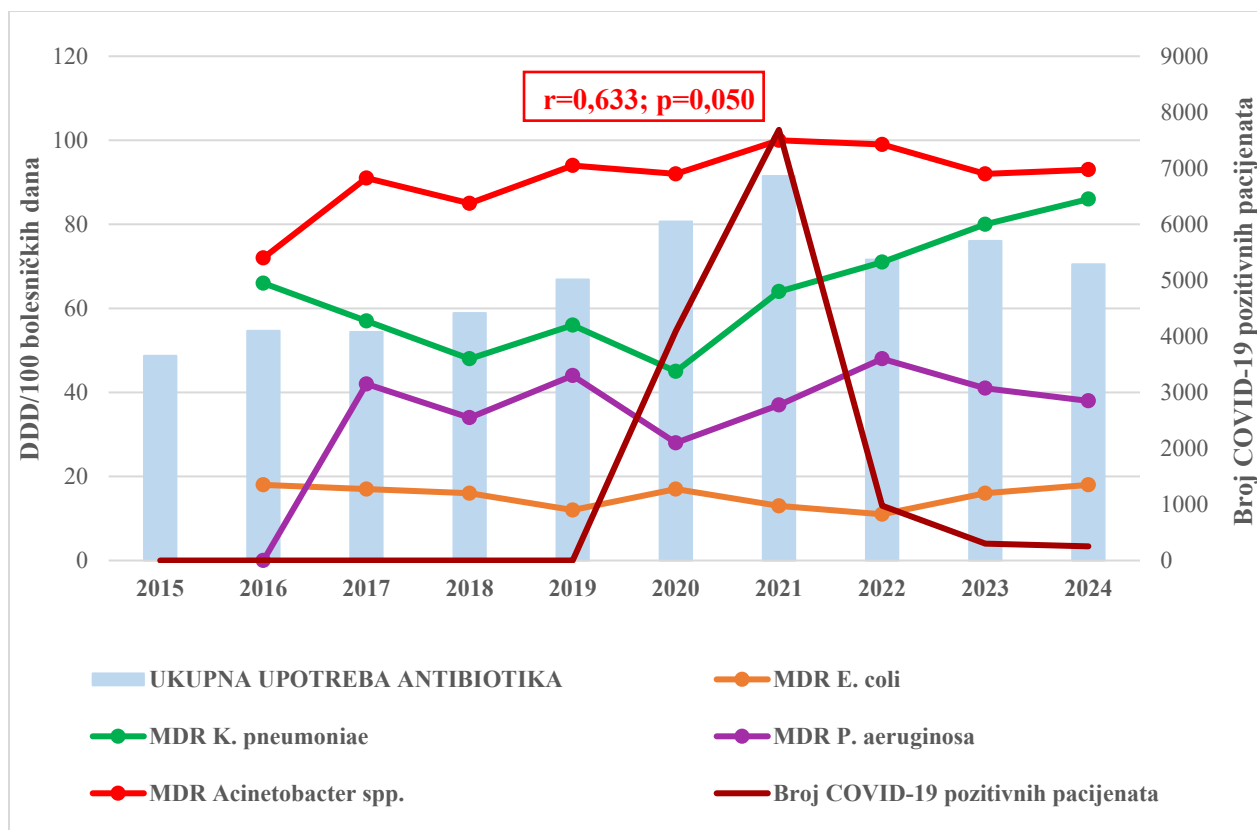
Slika 39. Korelacija između upotrebe makrolida i rezistencije *S. pneumoniae*, od 2015. do 2024. godine (r - Pearsonov koeficijent korelacije).



Slika 40. Korelacija između upotrebe vankomicina i rezistencije *E. faecalis* i *E. faecium*, od 2015. do 2024. godine (r - Pearsonov koeficijent korelacije). Podatak o vrijednosti rezistencije *E. faecalis* za 2018. i 2019. nije dostupan.

5.2.2.1.1. Poređenje između upotrebe antibiotika i udjela MDR sojeva

Na Slici 41 prikazana je korelacija između ukupne upotrebe antibiotika, udjela MDR bakterija i broja COVID-19 pozitivnih pacijenata tokom desetogodišnjeg perioda. Tokom pandemije uočen je istovremeni porast ukupne upotrebe antibiotika i procenta MDR bakterija, sa najizraženijim vrijednostima zabilježenim 2021. godine, kada je registrovan i najveći broj COVID-19 pozitivnih pacijenata. Najizraženiji trend uočen je kod *Acinetobacter* spp, gdje je porast MDR pratio povećanje upotrebe antibiotika, uz pozitivnu korelaciju visokog stepena ($r=0,633$; $p=0,05$). Pozitivne korelacije umjereno visokog stepena su zabilježene kod *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*, ali bez dostizanja statističke značajnosti. Nakon pandemijskog vrhunca, zabilježen je pad upotrebe antibiotika i broja COVID-19 pozitivnih pacijenata, dok su vrijednosti MDR ostale povišene, posebno kod *K. pneumoniae* i *Acinetobacter* spp.

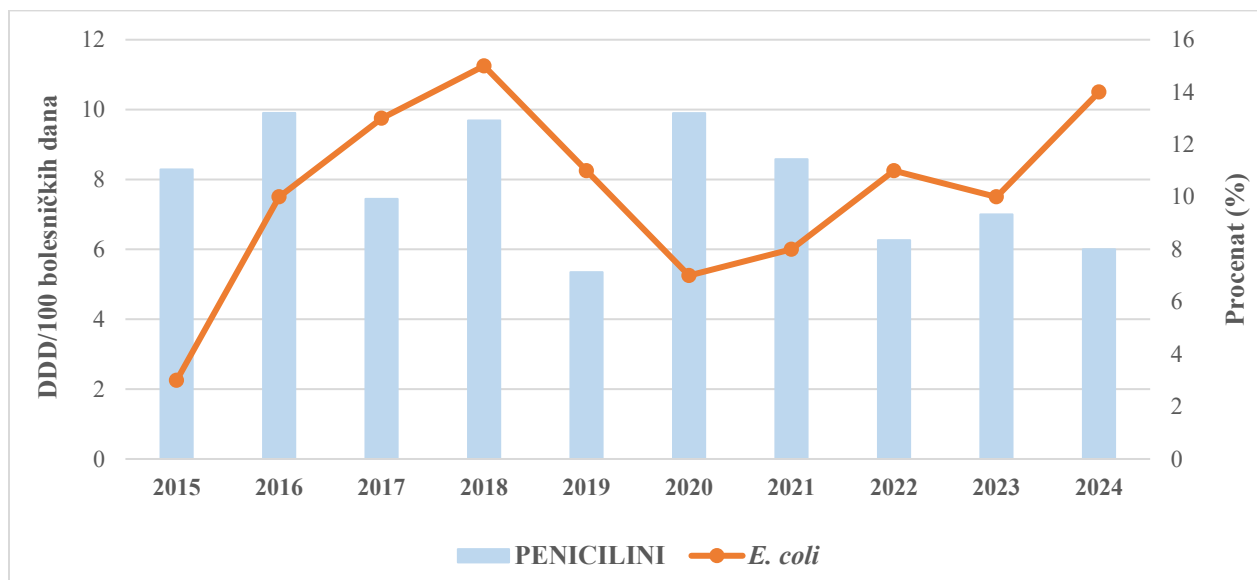


Slika 41. Korelacija između ukupne upotrebe antibiotika, procenta MDR sojeva i broja COVID-19 pozitivnih pacijenata, od 2015. do 2024. godine (podatak o procentu MDR za 2015. nije dostupan) (r - Pearsonov koeficijent korelacije).

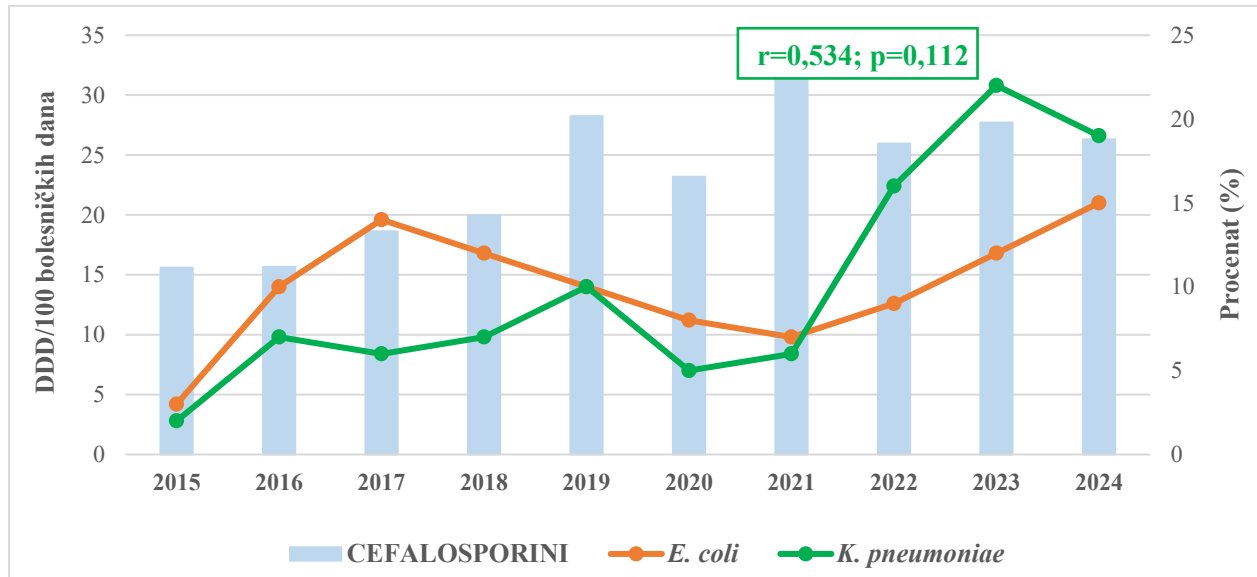
5.2.2.2. Bakterijski izolati porijeklom iz urina

Na Slikama 42-48 prikazane su korelacije između upotrebe antibiotika i rezistencije bakterijskih izolata iz urina tokom desetogodišnjeg perioda. Nijedna od uočenih korelacija nije dostigla statističku značajnost. Ipak, zabilježene su pozitivne korelacije umjereno visokog stepena između rezistencije *K. pneumoniae* i upotrebe cefalosporina ($r=0,534$; $p=0,112$), karbapenema ($r=0,492$; $p=0,148$) i aminoglikozida ($r=0,578$; $p=0,080$).

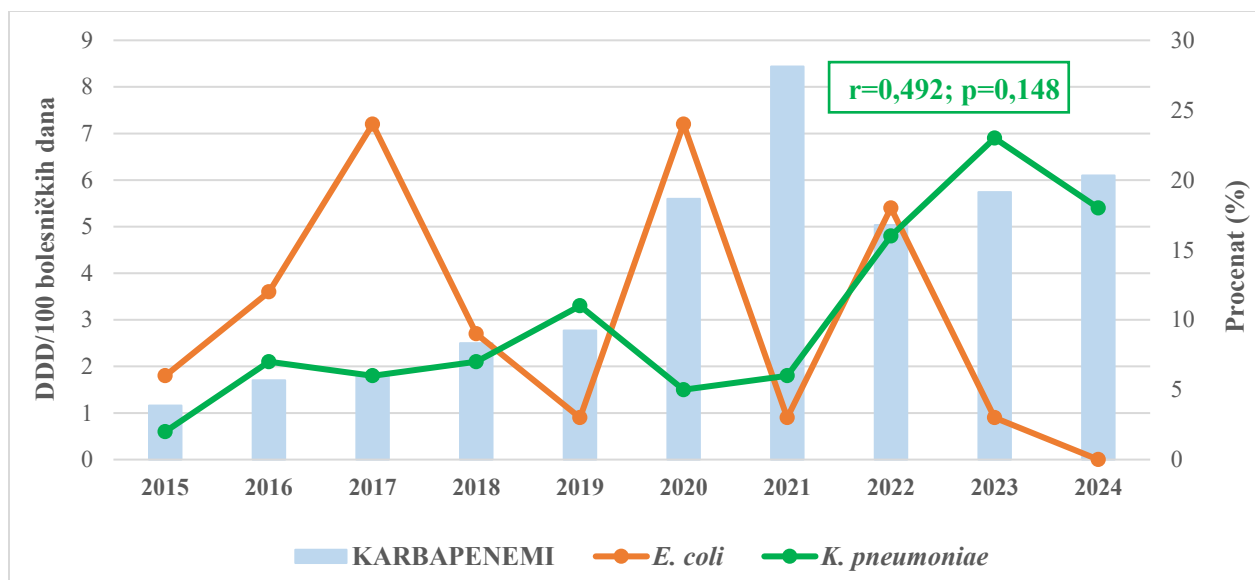
Pozitivne korelacije niskog stepena uočene su između rezistencije *E. coli* i upotrebe cefalosporina i aminoglikozida, kao i između rezistencije *K. pneumoniae* i upotrebe kolistina. Nasuprot tome, negativne korelacije niskog stepena zabilježene su između rezistencije *E. coli* i upotrebe penicilina, karbapenema, fluorohinolona i sulfametoksazol/trimetoprima, kao i između rezistencije *K. pneumoniae* i upotrebe fluorohinolona i sulfametoksazol/trimetoprima.



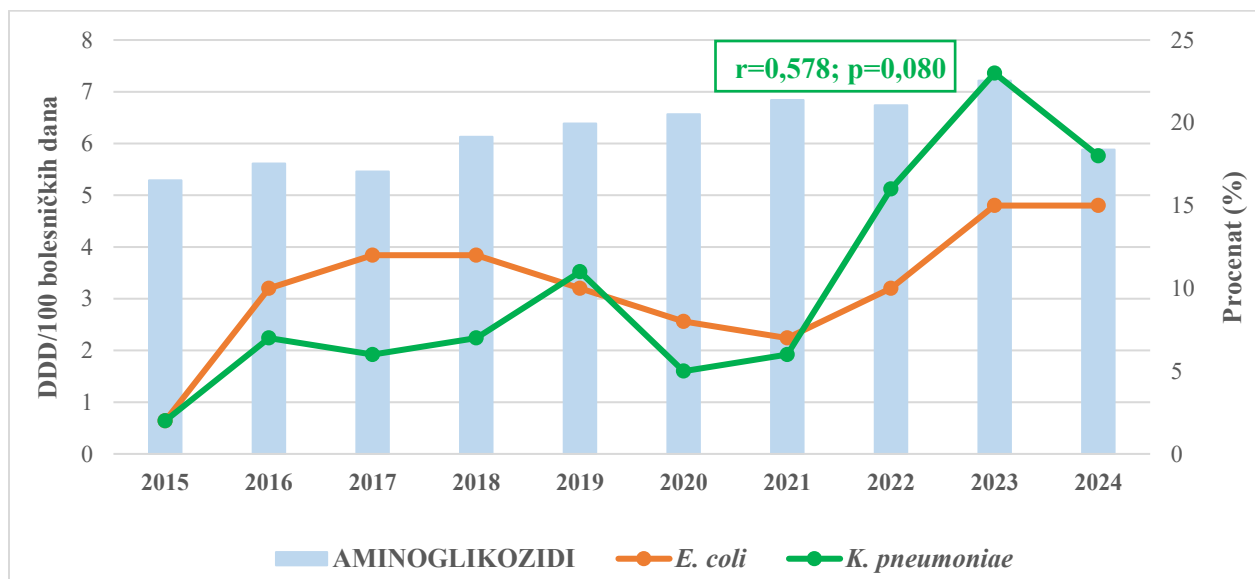
Slika 42. Korelacija između upotrebe penicilina i rezistencije *E. coli*, od 2015. do 2024. godine.



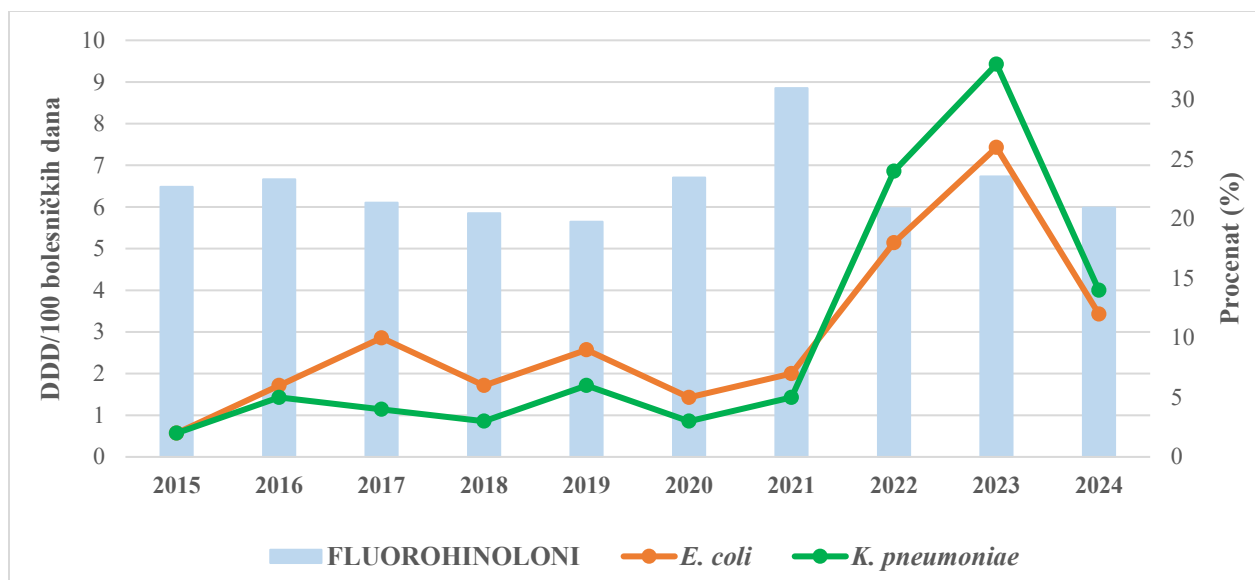
Slika 43. Korelacija između upotrebe cefalosporina i rezistencije *E. coli* i *K. pneumoniae*, od 2015. do 2024. godine (r - Pearsonov koeficijent korelacije).



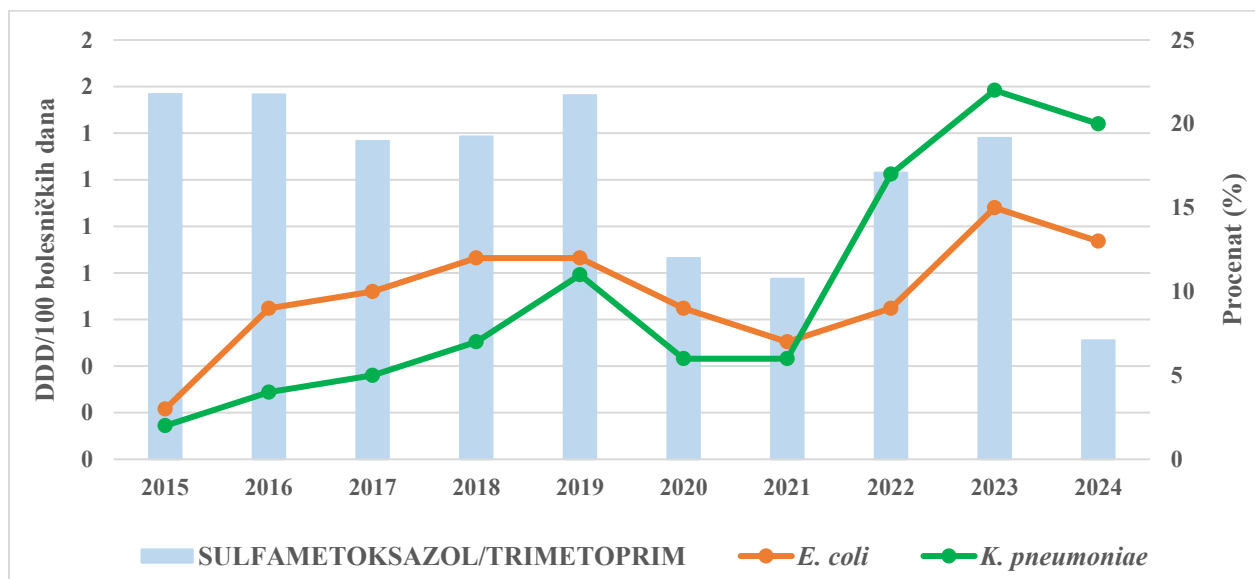
Slika 44. Korelacija između upotrebe karbapenema i rezistencije *E. coli* i *K. pneumoniae*, od 2015. do 2024. godine (r - Pearsonov koeficijent korelacije).



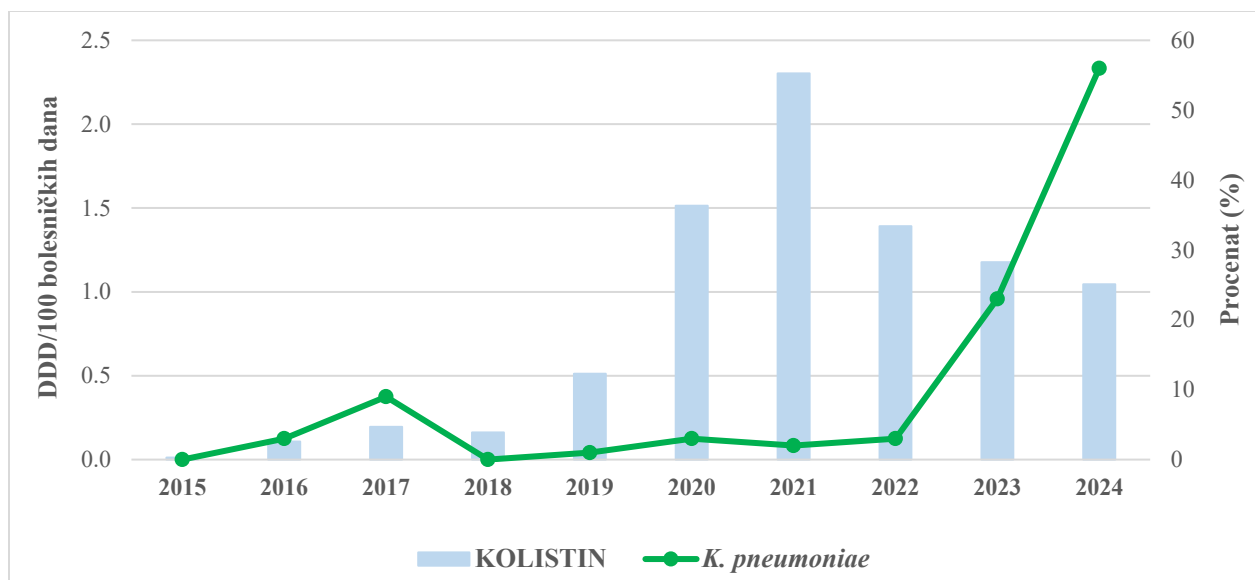
Slika 45. Korelacija između upotrebe aminoglikozida i rezistencije *E. coli* i *K. pneumoniae*, od 2015. do 2024. godine (r - Pearsonov koeficijent korelacije).



Slika 46. Korelacija između upotrebe fluorohinolona i rezistencije *E. coli* i *K. pneumoniae*, od 2015. do 2024. godine.



Slika 47. Korelacija između upotrebe sulfametoksazol/trimetoprima i rezistencije *E. coli* i *K. pneumoniae*, od 2015. do 2024. godine.



Slika 48. Korelacija između upotrebe kolistina i rezistencije *K. pneumoniae*, od 2015. do 2024. godine.

5.2.3. Trendovi antimikrobne rezistencije u jedinicama intenzivnog liječenja

5.2.3.1. Broj invazivnih bakterijskih izolata

Srednja vrijednost broja invazivnih bakterijskih izolata na 1000 bolesničkih dana iz JIL izračunata je za sva tri vremenska perioda (Tabela 16). Prosječan broj izolata pokazao je statistički značajan porast tokom COVID-19 perioda u odnosu na pre-COVID-19 period, nakon čega je u post-COVID-19 periodu zabilježen blagi pad.

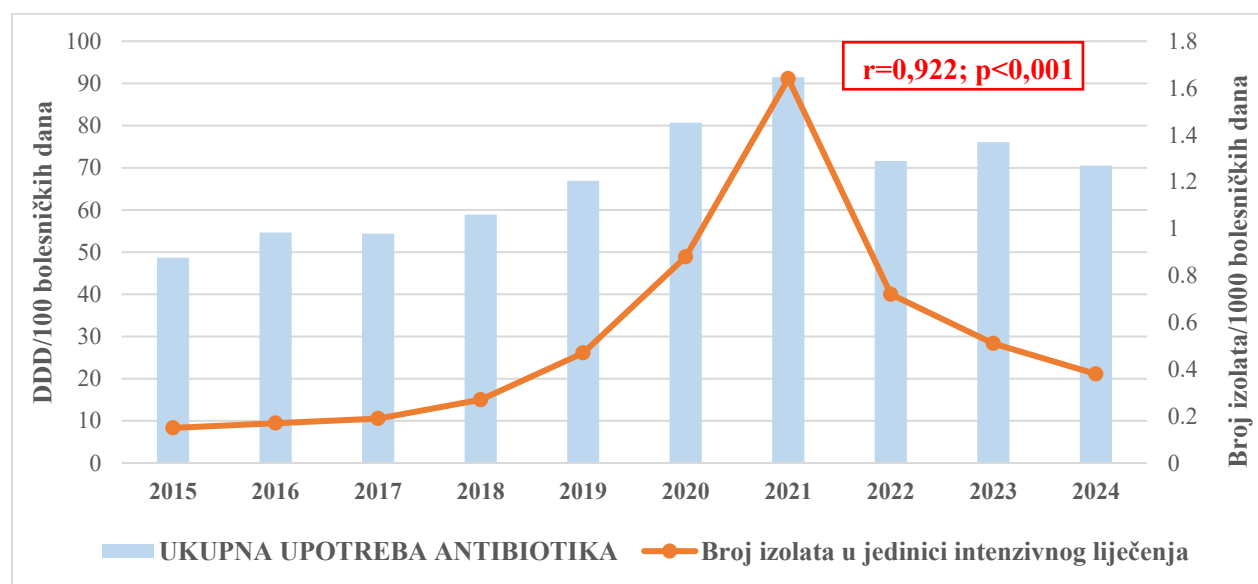
Tabela 16. Poređenje srednje vrijednosti broja invazivnih izolata u jedinicama intenzivnog liječenja između pre-COVID-19 (2015-2019), COVID-19 (2020-2022) i post-COVID-19 (2023-2024) perioda.

	Broj izolata/1000 BD, srednja vrijednost ($\pm$ SD)			p-vrijednost*
	Pre-COVID-19 period	COVID-19 period	Post-COVID-19 period	
Jedinice intenzivnog liječenja	0,25 (0,13)	1,08 (0,49)	0,45 (0,09)	0,015

*One-way ANOVA test, BD-bolesnički dan, SD-standardna devijacija

5.2.3.2. Poređenje između ukupne upotrebe antibiotika i broja invazivnih izolata iz jedinica intenzivnog liječenja

Na Slici 49 je prikazana statistički značajna korelacija između ukupne upotrebe antibiotika i broja invazivnih izolata iz JIL tokom desetogodišnjeg perioda. Uočena je pozitivna korelacija veoma visokog stepena ($r=0,922$; $p<0,001$) između ova dva parametra, a najviše vrijednosti su zabilježene tokom 2021. godine. Nakon tog perioda uočen je pad i upotrebe antibiotika i broja izolata, uz zadržavanje sličnog obrasca kretanja.



Slika 49. Korelacija između ukupne upotrebe antibiotika i broja invazivnih bakterijskih izolata iz jedinica intenzivnog liječenja (r - Pearsonov koeficijent korelacije).

6. Diskusija

6.1. Upotreba antibiotika

Jedan od glavnih nalaza ovog istraživanja ukazuje na značajan porast upotrebe antibiotika tokom pandemije COVID-19, sa vrhuncem zabilježenim 2021. godine, koji se vremenski podudara sa najvećim brojem hospitalizovanih COVID-19 pozitivnih pacijenata. Ovaj nalaz upućuje na povezanost između povećanog opterećenja zdravstvenog sistema i intenzivnije primjene antibiotika. Rezultati ukazuju da je pandemija COVID-19 značajno uticala na obrasce primjene antibiotika u bolničkom okruženju. Ovakav trend može se djelimično objasniti povećanom empirijskom primjenom antibiotika u uslovima kliničke nesigurnosti, naročito u ranim fazama pandemije, kada su podaci o učestalosti bakterijskih koinfekcija i dostupne terapijske opcije kod ovih pacijenata bili ograničeni [40].

Važno je naglasiti da je trend rasta upotrebe antibiotika bio prisutan i prije početka pandemije, te se nastavio i u postpandemijskom periodu, što ukazuje na postojanje dugotrajnog obrasca povećanja upotrebe koji prevazilazi direktan uticaj COVID-19. Ovakav nalaz sugerise da pandemija nije bila jedini pokretač povećane upotrebe antibiotika, već je vjerovatno dodatno intenzivirala već postojeće obrasce propisivanja.

Podaci iz sličnih istraživanja u LRS su relativno oskudni. Ipak, multicentrična studija iz Irana, zemlje sa ograničenim resursima, pokazala je prosječnu upotrebu antibiotika od 121,6 DDD na 100 bolesničkih dana tokom prvih šest mjeseci pandemije [159]. S obzirom na to da je riječ o multicentričnoj analizi, u kojoj je zabilježena niža stopa upotrebe antibiotika u poređenju sa našom ustanovom, ovi nalazi mogu ukazivati na značajan uticaj pandemije na obrasce upotrebe antimikrobnih lijekova u LRS. Potencijalni razlozi uključuju nedostatak resursa u zdravstvenom sistemu, nedovoljno razvijene sisteme nadzora, kao i neadekvatno implementirane programe upravljanja antimikrobnom terapijom, što može doprinijeti iracionalnoj primjeni antibiotika.

S druge strane, studije sprovedene u razvijenim zdravstvenim sistemima ukazuju na slične, ali vremenski nešto drugačije obrasce. U jednoj studiji najveća upotreba antibiotika zabilježena je krajem 2020. godine, u periodu drugog talasa pandemije, iako je većina pacijenata antibiotike primala već tokom prvog talasa [59]. Takođe, Henig i sar. [40] su zabilježili značajno povećanu primjenu antibiotika u prvom talasu pandemije, naročito u periodu od marta do sredine aprila 2020.

godine, što dodatno potvrđuje da je početna faza pandemije bila obilježena intenzivnijom empirijskom terapijom.

Suprotan trend između smanjenog broja prijema i povećane upotrebe antibiotika tokom pandemije može ukazivati na promjenu strukture hospitalizovanih pacijenata, pri čemu su u bolnice češće hospitalizovani teže oboljeli pacijenti koji su zahtijevali intenzivniju i dugotrajnu antibiotsku terapiju. Pored toga, reorganizacija zdravstvenog sistema, odgađanje elektivnih prijema i fokus na zbrinjavanje COVID-19 pacijenata vjerovatno su dodatno uticali na uočene obrasce.

Ovakvi nalazi su u skladu sa studijama koje su pokazale pad korištenja zdravstvenih usluga tokom pandemije za oko 37% usljed reorganizacije zdravstvenog sistema, uključujući smanjenje broja pregleda za 42%, hospitalizacija za 28%, dijagnostičkih procedura za 31% i terapijskih procedura za 30% [160]. Slični nalazi zabilježeni su i u studiji sprovedenoj u Dubaiju, gdje je tokom 2020. godine došlo do značajnog smanjenja broja bolničkih prijema za 21% u odnosu na 2019. godinu, kao i smanjenja ukupne potrošnje zdravstvenih usluga [161].

U postpandemijskom periodu uočava se porast broja hospitalizacija, praćen blagim povećanjem broja bolničkih kreveta i ukupnog broja bolničkih dana. Ovaj porast može se djelimično objasniti nadoknadom prethodno odgođenih zdravstvenih usluga, ali i povećanim potrebama pacijenata nakon preležane COVID-19 infekcije. Posljedično, dolazi do ponovnog povećanja opterećenja bolničkog sistema, što potvrđuju i druga istraživanja koja ukazuju na rast broja hospitalizacija i ukupnog korištenja zdravstvenih usluga nakon pandemije [162-164]. Pored toga, povećan broj hospitalizacija mogao je doprinijeti povećanoj učestalosti bolničkih infekcija i transmisiji multirezistentnih mikroorganizama, čime se dodatno podstiče upotreba antibiotika [165]. Istovremeno, povećana izloženost antibioticima nosi i dodatne rizike za pacijente. Prema rezultatima studije Calderón-Parra i sar. [48], primjena antibiotika bila je povezana sa značajno većim rizikom od neželjenih reakcija u odnosu na pacijente koji nisu primali antibiotsku terapiju, što dodatno ukazuje na značaj racionalnog propisivanja antimikrobnih lijekova.

Izvještaj GLASS ukazuje da je porast ukupne upotrebe antibiotika češće zabilježen u LMICs [166]. Ipak, ove nalaze treba interpretirati s oprezom, s obzirom na to da su pojedine zemlje klasifikovane kao visoko razvijene prema kriterijima Svjetske banke, u pogledu funkcionalnosti zdravstvenog sistema tokom pandemije pokazivale karakteristike LRS [167]. Jedan od ključnih faktora koji doprinosi ovim trendovima jeste ograničena dostupnost pouzdanih i isplativih

kliničkih i laboratorijskih markera za razlikovanje virusnih i bakterijskih infekcija [168]. U takvim uslovima, nedostatak brzih i dostupnih dijagnostičkih alata često dovodi do empirijskog propisivanja antibiotika, koje nije uvijek opravdano i može dodatno ubrzati razvoj AMR.

Tokom COVID-19 perioda u našoj bolnici zabilježen je statistički značajan porast upotrebe antibiotika u odnosu na pre-pandemijski period. Ovaj nalaz je u skladu sa prethodno opisanim trendom rasta ukupne upotrebe antibiotika i povećanog opterećenja zdravstvenog sistema tokom pandemije. Slične rezultate navode i Abelenda-Alonso i sar. [169], koji su pokazali da je pandemija COVID-19 dovela do značajnog povećanja ukupne upotrebe antibiotika u poređenju s periodom prije pandemije. Međutim, u literaturi postoje i oprečni nalazi. Na primjer, studija koja je analizirala upotrebu antibiotika u periodu od 2015. do 2021. godine nije utvrdila statistički značajnu razliku u upotrebi tokom pandemije (2020–2021) u odnosu na prethodni petogodišnji period [170]. Ipak, rezultati drugih istraživanja podržavaju naše nalaze, kao i oni koji potiču iz zemalja sa razvijenim zdravstvenim sistemima. Tako je studija iz Italije potvrdila povećanu upotrebu antibiotika u bolnicama tokom pandemije COVID-19, pri čemu je u martu 2020. godine zabilježena dvostruko veća upotreba u odnosu na isti mjesec 2019. godine [171], što dodatno ukazuje na široko rasprostranjen uticaj pandemije na obrasce propisivanja antimikrobnih lijekova. Međutim, ista studija je pokazala i relativno brzo smanjenje upotrebe već nakon maja 2020. godine, što može ukazivati na bržu dostupnost relevantnih kliničkih podataka i prilagođavanje terapijskih pristupa u zdravstvenim sistemima sa većim resursima. Nasuprot tome, u LRS, poput našeg, sporije usvajanje novih saznanja, ograničeni dijagnostički kapaciteti i veće oslanjanje na empirijsku terapiju mogli su doprinijeti dugotrajnijem zadržavanju povišene upotrebe antibiotika i nakon inicijalnih faza pandemije.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da se upotreba antibiotika u post-COVID-19 periodu nije vratila na vrijednosti zabilježene prije pandemije, iako je u odnosu na vrhunac tokom pandemije uočen umjeren pad. Slični trendovi opisani su i u studijama širom svijeta, koje uglavnom ukazuju na zadržavanje povećane upotrebe antibiotika u odnosu na pre-pandemijski period. Tako je u jednoj bolnici u Italiji zabilježen porast ukupne upotrebe antibiotika za 10,2% u postpandemijskom periodu [172]. Takođe, studija presjeka sprovedena u šest evropskih zemalja pokazala je trend povećanja ukupne upotrebe antibiotika i nakon završetka pandemije [173]. Dalje, studija Bellanti i sar. [174] pokazala je da je upotreba antibiotika na odjeljenjima interne medicine ostala povišena i u postpandemijskom periodu (maj–decembar 2023), uz tek blago smanjenje u

odnosu na pandemijski period. Ista studija je takođe ukazala da je tokom pandemije antibiotska terapija bila povezana sa dužim trajanjem i većim troškovima, što se djelimično zadržalo i nakon njenog završetka. Ovi nalazi, zajedno s rezultatima našeg istraživanja, ukazuju na moguć dugotrajan uticaj pandemije na obrasce propisivanja antibiotika i dodatno naglašavaju potrebu za jačanjem programa upravljanja antimikrobnom terapijom u postpandemijskom periodu, posebno u LRS.

U ovom istraživanju uočen je porast upotrebe gotovo svih grupa antibiotika, što je u skladu s nalazima brojnih studija koje su analizirale obrasce primjene antibiotika prije, tokom i nakon pandemije COVID-19. Povećana upotreba širokospektralnih antibiotika, posebno cefalosporina, zabilježena je i u drugim bolničkim sredinama, gdje su oni često korišteni kao empirijska terapija kod hospitalizovanih pacijenata sa sumnjom na bakterijske koinfekcije [41,175]. Cefalosporini treće generacije, naročito ceftriakson, su imali najveći porast upotrebe tokom pandemije kao i u ovom istraživanju [57,176]. Dominacija cefalosporina u ukupnoj upotrebi u našem istraživanju može se objasniti njihovim širokim spektrom djelovanja, dostupnošću i učestalom primjenom u inicijalnom liječenju respiratornih infekcija. Za razliku od većine antibiotskih grupa, u ovom istraživanju zabilježen je pad upotrebe sulfonamida, što može ukazivati na njihovu smanjenu primjenu u savremenoj kliničkoj praksi. Iako i dalje predstavljaju efikasnu terapijsku opciju u određenim indikacijama, porast rezistencije značajno je ograničio njihovu primjenu u empirijskoj terapiji [177]. Takođe, Rozman i sar. [175] su zabilježili smanjenje upotrebe sulfonamida za 12,8% i tetraciklina za 63,3%.

Tokom COVID-19 perioda uočeno je povećanje upotrebe antibiotika širokog spektra, posebno karbapenema, prvenstveno meropenema, kao i vankomicina, piperacilin/tazobaktama i kolistina. U post-COVID-19 periodu zabilježeno je djelimično smanjenje njihove upotrebe, iako se vrijednosti nisu vratile na nivoe iz pre-pandemijskog perioda. Ovi nalazi su u skladu sa ranijim istraživanjima koja ukazuju na veću primjenu karbapenema, piperacilin/tazobaktama i vankomicina u bolničkom okruženju tokom pandemije kako u LRS tako i u visoko razvijenim zemljama [54,171]. Tako je u četiri univerzitetske bolnice u Južnoj Koreji upotreba karbapenema tokom pandemije porasla za 25,9% a vankomicina za 16,7% u odnosu na period prije pandemije [178]. U regionalnoj bolnici u Sloveniji bilježi se porast upotrebe antibiotika, i to karbapenema, glikopeptida i oksazolidina za više od 50%, piperacilin/tazobaktama za više od 20%, polimiksina

za oko 1%, kao i mnogih drugih antibiotika [175]. Meropenem i piperacilin/tazobaktam se navode kao najčešće korišteni širokospektralni antibiotici tokom pandemije, naročito u JIL [179].

Istovremeno, tokom pandemije došlo je do značajnog povećanja upotrebe azitromicina u odnosu na ostale studijske (vremenske) periode. Upotreba makrolida porasla je za više od 100% u bolnicama širom Katalonije [57], dok je u Pakistanu azitromicin bio najviše propisivan antibiotik za liječenje COVID-19 pozitivnih pacijenata [54]. Dalje, Rozman i sar. [175] su pokazali da je upotreba makrolidnih antibiotika tokom pandemije porasla za 21%. Međutim, na primarnom nivou zdravstvene zaštite u našoj zemlji tokom pandemije zabilježen je porast upotrebe makrolida od gotovo 56% [144], dok je u susjednoj Srbiji izdavanje ove grupe antibiotika povećano za 45%, a samog azitromicina za čak 84% [180]. Ovakav obrazac može se objasniti njegovom primjenom u ranim fazama pandemije, kao potencijalno efikasne terapijske opcije za liječenje COVID-19, i to često u kombinaciji sa hidroksihlorokinom [181,182]. Međutim, kasniji dokazi nisu potvrdili njegovu kliničku korist, ni kao monoterapije ni u kombinaciji sa hidroksihlorokinom [183,184]. Dodatno, meta-analiza randomizovanih kliničkih studija ukazala je na moguće sigurnosne rizike ove terapije, uključujući produženje QT intervala i pojavu aritmija [50]. Takođe studija koja je upoređivala upotrebu antibiotika prema resursima zemalja nalazi da se tokom 2020. godine upotreba makrolida značajno povećala u LRS, te premašila ukupnu primjenu ovih lijekova zemlje sa visokim resursima [185]. U skladu s tim, cefalosporini i makrolidi se navode kao najčešće korištene grupe antibiotika tokom pandemije COVID-19, s obzirom na njihovu efikasnost protiv oportunističkih patogena koji mogu uzrokovati sekundarne infekcije kod pacijenata sa COVID-19 [57,176]. Nasuprot tome, Meschiari i sar. [170] nisu utvrdili statistički značajne razlike u upotrebi karbapenema i makrolida tokom COVID-19 perioda (mart 2020 – novembar 2021) u poređenju sa pre-pandemijskim periodom (januar 2015 – februar 2020).

Iako je upotreba piperacilin/tazobaktama bila značajno povećana, ukupna upotreba penicilina povećala se za svega 1,6% tokom pandemije, nakon čega je u postpandemijskom periodu zabilježen izraženiji pad. Ovakav nalaz djelimično odstupa od drugih istraživanja, koja uglavnom ukazuju na smanjenu upotrebu penicilinskih antibiotika tokom pandemije COVID-19 [57,175]. Slično tome, Tomic i sar. [180] su pokazali da se za vrijeme pandemije izdavanje penicilinskih antibiotika smanjilo za oko 7%. Ovi rezultati mogu ukazivati na pomjeranje terapijskih izbora ka antibioticima šireg spektra djelovanja tokom pandemije.

U našoj bolnici tokom post-COVID-19 perioda dolazi do neznatnog smanjenja upotrebe gotovo svih antibiotika u odnosu na period pandemije, s tim da jedino upotreba ceftriaksona i metronidazola nastavlja da raste dok primjena meropenema stagnira. U evropskim zemljama upotreba antibiotika se generalno počela smanjivati tokom 2023. godine u odnosu na period pandemije, s tim da je kod većine zemalja zabilježen blagi porast upotrebe u odnosu na 2022. godinu. Tokom 2024. godine upotreba antibiotika i dalje nastavlja da raste, dok se u nekim zemljama počela smanjivati, poput Belgije, Italije i Poljske. Upotreba azitromicina u Poljskoj i Italiji bilježi pad u 2024. godini u odnosu na pandemijski period, dok je u nekim zemljama upotreba azitromicina veća u odnosu na period pandemije [173].

Međutim, naši rezultati pokazuju značajan porast upotrebe antibiotika u post-COVID-19 periodu, osim tetraciklina i sulfonamida koji pokazuju pad u odnosu na period prije pandemije. Takođe, Costantino i sar. [172] su pokazali porast upotrebe meropenema, azitromicina, piperacilin/tazobaktama i drugih antibiotika tokom 2023. godine u odnosu na 2019. godinu, dok su fluorohinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin), tetraciklini (tigeciklin), glikopeptidi (vankomicin), polipeptidi (kolistin) i linkozamidi (klindamicin) imali smanjenu upotrebu u 2023. godini u odnosu na 2019.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na značajne promjene u upotrebi grupa antibiotika klasifikovanih prema SZO AWaRe klasifikaciji. Tokom COVID-19 perioda zabilježen je porast upotrebe antibiotika iz grupe pod nadzorom, uključujući meropenem, piperacilin/tazobaktam i vankomicin, kao i rezervnih antibiotika, među kojima se posebno izdvaja kolistin. Povećana upotreba kolistina može se dovesti u vezu sa visokom učestalošću bolničkih infekcija, naročito onih uzrokovanih bakterijom *A. baumannii*, koje su često povezane sa preopterećenjem JIL. Ovaj problem bio je naročito izražen u LRS, gdje je zabilježena i viša stopa smrtnosti kod najtežih oblika COVID-19 [186,187]. Sličan obrazac zabilježen je i u bolničkom okruženju u Tunisu, gdje je u periodu do 2022. godine, u poređenju sa prethodnom decenijom, najveći porast upotrebe uočen kod rezervnih antibiotika, uz kontinuirani rast, dok je upotreba antibiotika iz grupe osnovnih i pod nadzorom pokazala blagi porast u 2020. godini, nakon čega od 2021. godine bilježi trend opadanja [188]. Pored toga, najveći broj studija je potvrdilo da su antibiotici pod nadzorom bili najčešće korišteni tokom COVID-19 perioda [180,189], naročito tokom drugog talasa pandemije- oktobar i novembar 2020. godine [59].

U našoj bolnici, nakon pandemije upotreba antibiotika pod nadzorom nastavila je da raste, dok je udio osnovnih antibiotika opao na 49%, što je ispod preporučenog nivoa SZO, prema kojem bi najmanje 70% ukupne upotrebe do 2030. godine trebalo da čine antibiotici iz ove grupe [4]. U pre-COVID-19 periodu, udio osnovnih antibiotika iznosio je 71%, što je bilo u skladu sa trenutnim preporukama, ali je tokom vremena zabilježen pad za preko 20%. Slični trendovi uočeni su i u drugim zemljama uključenim u GLASS sistem nadzora, gdje je zabilježen porast upotrebe antibiotika pod nadzorom i rezervnih [166]. Ovakve nalaze dodatno potvrđuju i najnoviji izvještaji ESAC-Net, koji za 2024. godinu pokazuju srednju vrijednost udjela upotrebe osnovnih antibiotika od 60% u evropskim zemljama. Takođe, ovi izvještaji pokazuju da je upotreba rezervnih antibiotika u 2023. godini bila značajno viša u odnosu na 2019. godinu, te statistički značajno viša u 2024. u odnosu na 2020. godinu, uz istovremeni porast ukupne upotrebe antibiotika širokog spektra djelovanja [38,39].

Rezultati analize upotrebe antibiotika na nivou pojedinačnih klinika ukazuju na heterogenost u obrascima primjene, uz jasno izražen porast na svim klinikama tokom pandemije COVID-19. Najveće promjene zabilježene su na Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane, koja je u tom periodu liječila isključivo COVID-19 pozitivne pacijente. Povećanje upotrebe antibiotika pod nadzorom i rezervnih tokom pandemije, uz zadržavanje povišenih vrijednosti i nakon njenog završetka, može ukazivati na dugotrajnije promjene u terapijskim pristupima i potencijalni pritisak na razvoj AMR. Slični nalazi zabilježeni su i u drugim studijama. Tako je jednoj bolnici u Brazilu tokom pandemije došlo do povećanja upotrebe svih antibiotika u JIL, naročito rezervnih, uz značajan porast primjene polimiksina B i kolistina [179]. Takođe, Vâță i sar. [190] su pokazali da su, tokom pandemije, COVID-19 pozitivni pacijenti u JIL najčešće liječeni linezolidom, imipenemom i ceftriaksonom. Djelimično smanjenje upotrebe antibiotika u post-COVID-19 periodu, uz zadržavanje vrijednosti iznad pre-pandemijskog nivoa, ukazuje na postepenu normalizaciju, ali i na mogući trajni uticaj pandemije na obrasce primjene antibiotika. Sličan trend zabilježen je i u bolnici u Italiji, gdje je nakon pandemije registrovan porast upotrebe antibiotika u odnosu na pre-pandemijski period u svim organizacionim jedinicama, pri čemu su antibiotici pod nadzorom ostali najčešće propisivani [172].

Pored intenzivne primjene antibiotika, povećana upotreba kortikosteroida tokom pandemije mogla je dodatno doprinijeti porastu bolničkih infekcija i širenju rezistentnih mikroorganizama, s obzirom na to da je više studija pokazalo povezanost primjene kortikosteroida

sa povećanim rizikom od sekundarnih i nozokomijalnih infekcija kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata [191,192]. Posljedično, razvoj ovih infekcija mogao je dovesti do češće empirijske primjene antibiotika i dodatnog povećanja ukupne bolničke upotrebe antibiotika tokom pandemije.

6.2. Antimikrobna rezistencija

6.2.1. Invazivni bakterijski izolati

Interpretacija podataka o AMR sprovedena je u skladu sa standardima međunarodnih sistema nadzora što omogućava standardizovano praćenje i uporedivost podataka o rezistenciji na regionalnom i globalnom nivou. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na moguću povezanost između pandemije COVID-19 i porasta AMR, odnosno između povećane upotrebe antibiotika i širenja MDR patogena.

Dobijeni rezultati ukazuju da su invazivne bakterijske infekcije u našem bolničkom okruženju dominantno povezane sa Gram-negativnim patogenima, među kojima se posebno izdvajaju *Acinetobacter* spp. i *K. pneumoniae*. Tokom desetogodišnjeg perioda najveći broj izolata zabilježen je u vrijeme pandemije COVID-19, uz kontinuiranu dominaciju izolata kod pacijenata muškog pola i starijih od 65 godina. Najveći broj izolata poticao je iz JIL, gdje je *Acinetobacter* spp. bio najzastupljeniji patogen.

Poređenjem prosječnog broja invazivnih izolata između studijskih (vremenskih) perioda zabilježen je statistički značajan porast prosječnog broja izolata *K. pneumoniae* tokom COVID-19 i post-COVID-19 perioda, dok su *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. i *E. faecium* dostigli najviše vrijednosti tokom pandemije. Ovi nalazi dodatno potvrđuju dominantnu ulogu Gram-negativnih bakterija u bolničkom okruženju, što je u skladu sa rezultatima iz drugih tercijarnih zdravstvenih ustanova. Naime, u studiji sprovedenoj u pet bolnica zabilježena je visoka prevalenca infekcija uzrokovanih Gram-negativnim bakterijama, koja prelazi 70%, pri čemu su najčešći uzročnici bili *E. coli* i *K. pneumoniae* [193]. Dodatno, globalni podaci iz GLASS sistema potvrđuju dominaciju Gram-negativnih bakterija među uzročnicima invazivnih infekcija u bolničkom okruženju [4]. Slični obrasci distribucije invazivnih izolata opisani su i u zemljama regiona, uključujući Republiku Srbiju, Republiku Hrvatsku i Mađarsku [63].

Tokom posmatranog perioda, *K. pneumoniae* je pokazala kontinuiran i statistički značajan porast rezistencije na cefalosporine, fluorohinolone i karbapeneme, naročito tokom COVID-19 i

post-COVID-19 perioda. Ovaj nalaz je u skladu sa evropskim i globalnim podacima koji identifikuju *K. pneumoniae* kao jednog od glavnih uzročnika bolničkih infekcija, sa rezistencijom na karbapeneme, fluorohinolone i cefalosporine treće generacije većom od 50% [194,195]. Najveći uticaj na razvoj rezistencije imaju povećana bolnička upotreba antibiotika i prenos nozokomijalnih infekcija između hospitalizovanih pacijenata. Među evropskim zemljama, najveću rezistenciju imaju Grčka i Italija dok su zemlje sjeverne i zapadne Evrope sa najnižom prevalencom rezistencije *K. pneumoniae* na ove antibiotike [194]. Slični obrasci zabilježeni su i u zemljama sa ograničenim resursima, poput Nigerije i Južne Afrike, gdje je porast rezistencije već evidentan i očekuje se da će se dodatno povećavati do 2026. godine. Meta-analiza koja je obuhvatila 19 studija pokazala je visoke stope rezistencije *K. pneumoniae* na cefalosporine (>50%), rastuću rezistenciju na karbapeneme (~35%), kao i umjerenu do visoku (2–45,6%) rezistenciju na fluorohinolone [196].

Rezistencija *Acinetobacter* spp. na karbapeneme značajno je porasla tokom pandemije, što je u skladu sa podacima koji ukazuju na globalni trend povećanja rezistencije ovog patogena na karbapeneme [197]. *Acinetobacter* je prepoznat kao jedan od najznačajnijih nozokomijalnih mikroorganizama zbog svoje sposobnosti preživljavanja u nepovoljnim uslovima, kao i visokog stepena urođene i stečene AMR, uz stopu smrtnosti od 30 do 75% [198,199]. Posebno značajnu prijetnju predstavlja kod pacijenata hospitalizovanih u JIL, gdje se njegova učestalost dovodi u vezu sa čestom primjenom invazivnih procedura i produženom primjenom antibiotika širokog spektra kod kritično oboljelih pacijenata [200,201]. Rezistencija *Acinetobacter* spp. na karbapeneme naročito je izražena u zdravstvenim ustanovama sa velikim brojem pacijenata, kao i u sredinama sa intenzivnom primjenom antibiotika [199].

Podaci iz regiona potvrđuju ovaj trend porasta rezistencije na karbapeneme, pri čemu je u bolnici u Doboju zabilježena rezistencija *A. baumannii* na meropenem od 66% u 2021. godini [145], dok izvještaji iz Srbije i zemalja Zapadnog Balkana ukazuju na visoku i kontinuirano rastuću rezistenciju na karbapeneme. Takođe, univerzitetska bolnica u Tunisu je zabilježila rezistenciju na imipenem od 91% tokom 2021. godine [188]. Međutim, interpretaciju ovih nalaza otežavaju ograničenja u sistemima nadzora AMR, što može dovesti do potcjenjivanja stvarne učestalosti rezistencije i odlaganja adekvatnih javnozdravstvenih intervencija [202,203].

Rezistencija *P. aeruginosa* na karbapeneme povećala se tokom pandemije, dok je istovremeno zabilježen pad rezistencije na aminoglikozide. Nasuprot tome, međunarodne studije

često ukazuju na smanjenje rezistencije *P. aeruginosa* tokom pandemije, uključujući i rezistenciju na karbapeneme i aminoglikozide [204,205]. Ove razlike se najvjerojatnije mogu objasniti varijacijama u obrascima primjene antibiotika, kao i specifičnostima mehanizama rezistencije ovog patogena. S druge strane, rezultati iz susjedne Srbije pokazuju sličan obrazac kao u našem istraživanju, sa blagim porastom rezistencije na meropenem i istovremenim smanjenjem rezistencije na aminoglikozide [206]. Ovi nalazi ukazuju na kompleksnu i lokalno uslovljenu dinamiku razvoja rezistencije *P. aeruginosa*, koja u velikoj mjeri zavisi od obrazaca primjene antibiotika i specifičnih epidemioloških karakteristika bolničkog okruženja.

Rezistencija *S. pneumoniae* na makrolide pokazala je značajan porast tokom pandemije, što se može dovesti u vezu sa povećanom primjenom ove grupe antibiotika u liječenju respiratornih infekcija u tom periodu, pri čemu ovakav trend može dovesti do potencijalnog smanjenja njihove efikasnosti u terapiji pneumokoknih infekcija [207-209]. Ipak, u literaturi su zabilježene izražene regionalne razlike. Tako je u Republici Sloveniji do kraja 2022. godine uočen trend smanjenja rezistencije na makrolide, koji se dovodi u vezu sa smanjenom upotrebom ove grupe antibiotika [210], dok su u Japanu tokom pandemije zabilježeni stabilni nivoi osjetljivosti u poređenju sa pre-pandemijskim periodom [211]. Ovi nalazi ukazuju da rezistencija *S. pneumoniae* na makrolide u velikoj mjeri odražava obrasce njihove primjene u kliničkoj praksi, te naglašavaju značaj racionalne upotrebe ove grupe antibiotika u cilju očuvanja njihove terapijske efikasnosti.

Kod enterokoka je uočen trend porasta rezistencije na vankomicin kod obje vrste, iako bez dostizanja statističke značajnosti. S obzirom na to da vankomicin predstavlja jednu od posljednjih terapijskih opcija u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim bakterijama, VRE svrstani su na listu prioriternih patogena SZO [12], pri čemu sepse uzrokovane ovim mikroorganizmima imaju značajno višu stopu smrtnosti u poređenju sa infekcijama uzrokovanim VSE [212,213]. Rezultati drugih studija potvrđuju trend porasta rezistencije, pa su Huang i sar. [212] zabilježili povećanje rezistencije na vankomicin sa 13,35% na 17,5% tokom pandemije, dok su njemački istraživači Brinkwirth i sar. [214] pokazali da se incidenca sepse uzrokovane VRE više nego udvostručila u periodu od 2015. do 2020. godine. Međutim, globalni podaci ukazuju i na određene varijacije, pa je u jednoj studiji zabilježen blag pad rezistencije na vankomicin, uz istovremeno izrazito visoke vrijednosti u pojedinim regionima, poput Tajvana gdje rezistencija dostiže i do 99% [215]. Ovi nalazi ukazuju na heterogenost obrazaca rezistencije enterokoka na globalnom nivou i naglašavaju potrebu za kontinuiranim praćenjem i racionalnom primjenom rezervnih antibiotika.

Za *E. coli* i *S. aureus* nisu uočene statistički značajne promjene u rezistenciji tokom posmatranog perioda, što je u skladu sa nalazima drugih studija. S obzirom na to da su tokom i nakon pandemije dominirale infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama, Gram-pozitivni patogeni pokazivali su manje izražene fluktuacije u obrascima rezistencije. Ipak, u odnosu na prethodni period, tokom 2021. godine zabilježen je blagi porast rezistencije kod *E. coli* na karbapeneme, aminoglikozide, fluorohinolone i cefalosporine, uz istovremeni blagi pad rezistencije na peniciline [216]. Kada je riječ o *S. aureus*, pojedine studije ukazuju na povećanu učestalost bolničkih infekcija, posebno sepse uzrokovane MRSA sojevima tokom pandemije [217,218], dok druge nisu utvrdile značajne promjene u odnosu na pre-pandemijski period [219]. Međutim, iako je došlo do blagog porasta rezistencije, *S. aureus* pokazuje relativno stabilne obrasce rezistencije [62,220].

Kod svih Gram-negativnih bakterija u ovom istraživanju uočen je trend porasta MDR sojeva, pri čemu su najviše vrijednosti zabilježene kod *Acinetobacter* spp. i *K. pneumoniae*, koje su od strane SZO prepoznate kao patogeni od kritičnog prioriteta zbog njihovog značajnog uticaja na globalno zdravlje [12]. Ovi nalazi su u skladu sa podacima iz Slovenije, gdje je tokom pandemije takođe zabilježen porast MDR bakterijskih sojeva izolovanih iz krvi, iako bez statističke značajnosti [221]. Sličan trend zabilježen je i u bolnici u Torinu, gdje je tokom pandemije registrovan porast MDR sojeva za približno 10% u odnosu na pre-pandemijski period [222]. Povećanje MDR *K. pneumoniae* opisano je i u LRS, uključujući Egipat i zemlje jugoistočne Azije, iako u manjoj mjeri u odnosu na naše rezultate [223,224].

Prospektivna multicentrična studija iz Brazila identifikovala je karbapenem-rezistentnu *K. pneumoniae* kao dominantnog MDR patogena u postpandemijskom periodu, čineći približno 74% svih karbapenem-rezistentnih *Enterobacterales*, koji su ukupno činili oko 19% izolata, dok je drugi najčešći MDR patogen bio karbapenem-rezistentni *Acinetobacter baumannii* sa udjelom od 9,6% među visoko-prioritetnim MDR sojevima [225]. Visoka učestalost multirezistencije kod *A. baumannii* dodatno je potvrđena u literaturi, gdje se procjenjuje da je približno 40% svih izolata ovog patogena MDR, što je višestruko više u poređenju sa drugim Gram-negativnim bakterijama poput *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae*, dok u pojedinim regionima, kao što su Latinska Amerika i Bliski istok, ove vrijednosti mogu dostići i do 70% [197]. Ovi nalazi ukazuju na izraženu dominaciju visoko rezistentnih Gram-negativnih patogena i dodatno naglašavaju potrebu za kontinuiranim nadzorom i unapređenjem strategija racionalne primjene antibiotika.

Rezultati korelacione analize dodatno su naglasili ulogu antibiotskog pritiska u oblikovanju obrazaca AMR. Posebno se izdvaja pozitivna korelacija veoma visokog stepena između upotrebe karbapenema i rezistencije *Acinetobacter* spp, što ukazuje na njihovu moguću ulogu kao ključnog pokretača razvoja karbapenemske rezistencije u bolničkom okruženju. Ovi rezultati ukazuju na statističku povezanost, ali s obzirom na korelacioni dizajn studije, nije moguće donositi zaključke o uzročno-posljedičnim odnosima. Kousovista i sar. [226] su dokazali značajnu pozitivnu korelaciju između upotrebe meropenema i rezistencije *A. baumannii*, ali i pokazali efekat smanjenja upotrebe ovog lijeka na istovremeno smanjenje rezistencije. Takođe, Kasbi i sar. [188] su pokazali značajnu pozitivnu korelaciju između rezistencije *A. baumannii* i upotrebe imipenema i cefalosporina treće generacije. Korelaciju visokog stepena između upotrebe karbapenema i rezistencije *A. baumannii* su dokazali i Kineski naučnici u svom retrospektivnom istraživanju [227].

Upotreba cefalosporina i karbapenema bila je takođe visoko povezana sa porastom rezistencije *K. pneumoniae*, pri čemu je uočena korelacija pokazivala graničnu statističku značajnost. Ovaj nalaz je u skladu sa globalnim podacima koji *K. pneumoniae* prepoznaju kao značajan rezervoar i prenosilac determinanti rezistencije [134,188,228]. Podaci iz regiona dodatno potvrđuju ovu povezanost, ukazujući na značajan porast rezistencije *K. pneumoniae* sa povećanjem upotrebe karbapenema [229]. U tom kontekstu, porast ukupne upotrebe antibiotika tokom COVID-19 perioda, naročito karbapenema i cefalosporina, koji su ostali na povišenom nivou i nakon pandemije, vjerovatno je doprinjeo paralelnom porastu rezistencije kod *K. pneumoniae* i *Acinetobacter* spp.

Kod *P. aeruginosa* uočena je varijabilna reakcija na antimikrobni pritisak, što je u skladu sa literaturom koja ukazuje na povezanost izloženosti karbapenemima i porasta rezistencije, potvrđujući da karbapenem-rezistentni *P. aeruginosa* ostaje globalno rasprostranjen [230,231]. Značajna pozitivna korelacija visokog stepena između upotrebe karbapenema i rezistencije *P. aeruginosa* dokazana je i u sistematskom pregledu 58 članaka objavljenih od 2016-2022 godine [228]. Umjereno visoka, ali statistički neznačajna povezanost uočena je između upotrebe penicilina i rezistencije *P. aeruginosa*. Slični trendovi su opisani i u drugim istraživanjima koja su zabilježila porast rezistencije *P. aeruginosa* pri većoj primjeni penicilina, naročito piperacilin-tazobaktama [206,228].

Iako rezistencija *E. faecalis* na vankomicin nije dostigla statističku značajnost kroz posmatrane periode, upotreba vankomicina bila je značajno povezana sa porastom rezistencije, naročito tokom 2021. godine, što potvrđuju i druga istraživanja koja povećanje broja VRE izolata dovode u vezu sa intenzivnom primjenom vankomicina [232]. S druge strane, globalni podaci ukazuju na blago, ali statistički neznačajno smanjenje rezistencije *E. faecalis* na vankomicin, uz izražene regionalne razlike i visoke stope u pojedinim zemljama [215]. Takođe, uočena je umjereno visoka povezanost između upotrebe makrolida i rezistencije *S. pneumoniae*, što je u skladu sa izvještajima koji povezuju povećanu primjenu makrolida u liječenju respiratornih infekcija i potencijalno smanjenje njihove efikasnosti usljed rezistencije [211].

Kada se posmatra ukupna upotreba antibiotika, najizraženija povezanost uočena je sa MDR *Acinetobacter* spp, dok su umjerene povezanosti zabilježene kod MDR *K. pneumoniae* i MDR *P. aeruginosa*. Sveukupno, ovi rezultati ukazuju na to da antibiotski pritisak predstavlja jedan od ključnih faktora u evoluciji AMR tokom pandemije, naročito u LRS [233].

6.2.2. Bakterijski izolati porijeklom iz urina

U ovom istraživanju analizirani su izolati *E. coli* i *K. pneumoniae* iz urina svih pacijenata, kao dva najčešća uzročnika infekcija urinarnog trakta [21]. Tokom posmatranog perioda zabilježena je veća učestalost izolata *E. coli*, što potvrđuje njenu dominantnu ulogu u etiologiji urinarnih infekcija. Ovaj nalaz je u skladu sa literaturom koja *E. coli* opisuje kao vodeći uzrok urinarnih infekcija, odgovoran za najmanje 80% vanbolničkih i 65% bolničkih infekcija urinarnog trakta [234].

Većina *E. coli* izolata poticala je od pacijenata ženskog pola, dok je kod *K. pneumoniae* zabilježena približno jednaka zastupljenost oba pola. Starosna struktura pacijenata pokazala je porast medijane godina u post-COVID-19 periodu kod oba patogena, pri čemu su pacijenti sa infekcijama uzrokovanim *K. pneumoniae* bili stariji. Slični obrasci opisani su i u studiji iz Bangladeša, gdje su urinarne infekcije bile češće kod žena srednje životne dobi (50-65 godina), iako bez statistički značajnih razlika između grupa [235]. Regionalni podaci iz bolnice u Doboju takođe pokazuju veću učestalost urinarnih infekcija kod žena, uz razlikovanje po dobnim skupinama između ova dva patogena, gdje su infekcije *E. coli* bile učestalije kod mlađih pacijenata, dok su infekcije *K. pneumoniae* bile češće kod pacijenata srednje životne dobi [236].

Najveći broj izolata oba patogena poticao je sa klinika konzervativnih grana, što je očekivano s obzirom na strukturu hospitalizovanih pacijenata. Tokom COVID-19 perioda zabilježen je porast udjela izolata *K. pneumoniae* iz JIL, što ukazuje na veći značaj ovog patogena u težim kliničkim stanjima. Nasuprot tome, Drakul i sar. [236] su pokazali veću zastupljenost *K. pneumoniae* na hirurškim odjeljenjima, što ukazuje na moguće razlike u lokalnim epidemiološkim obrascima.

Broj izolata *E. coli* bio je najveći u pre-COVID-19 periodu, dok je kod *K. pneumoniae* zabilježen kontinuiran porast sa najvišim vrijednostima u post-COVID-19 periodu. Tokom pandemije kod oba patogena uočen je pad broja izolata, što se može dovesti u vezu sa smanjenim brojem bolničkih prijema i reorganizacijom zdravstvenog sistema. Ovakvi nalazi su u skladu sa studijama iz regiona koje ukazuju na promjene u distribuciji patogena tokom pandemije, uključujući kasniji porast izolacije *K. pneumoniae* [236,237]. Takođe, kontinuiran porast *K. pneumoniae* može se povezati sa povećanom pojavom MDR sojeva tokom i nakon pandemije [238]. Međutim, suprotno ovim nalazima, postoje izvještaji o povećanju broja izolata oba patogena tokom pandemije u odnosu na period prije [239].

Tokom COVID-19 perioda uočen je porast rezistencije kod oba patogena, pri čemu je kod *E. coli* taj porast bio djelimično reverzibilan u postpandemijskom periodu, dok je kod *K. pneumoniae* zabilježen kontinuiran rast kroz sva tri perioda.

Kod *E. coli* zabilježen je značajan porast rezistencije na peniciline tokom pandemije, što je u skladu sa studijama koje ukazuju na postepeno povećanje rezistencije na ovu grupu antibiotika [240,241]. Nasuprot tome, rezistencija na cefalosporine treće generacije i karbapeneme pokazala je trend smanjenja tokom vremena, sa najnižim vrijednostima u post-COVID-19 periodu. Ipak, literatura pokazuje heterogene rezultate, pa su Abu Lubad i sar. [239] opisali smanjenje rezistencije na cefalosporine treće generacije uz istovremeni porast na karbapeneme, dok su López-Sampedro i sar. [242] zabilježili porast rezistencije na obje grupe antibiotika. Globalni podaci ukazuju na relativno stabilan trend rezistencije *E. coli* na cefalosporine treće generacije, uz kontinuirani porast rezistencije na karbapeneme od 8,5% na godišnjem nivou [4].

Rezistencija *E. coli* na aminoglikozide pokazala je značajan porast, dok je rezistencija na fluorohinolone imala trend smanjenja. Slični obrasci zabilježeni su u Španiji, uz povećanje rezistencije na aminoglikozide i relativno stabilan trend rezistencije na fluorohinolone [242], dok druge studije ukazuju na suprotne trendove [239]. Visoku stopu rezistencije *E. coli* na

fluorohinolone od 55% su pokazali i istraživači iz Bangladeša [235]. Smanjenje rezistencije na fluorohinolone može se djelimično objasniti smanjenom primjenom ovih lijekova, čija se upotreba sve više ograničava zbog nepovoljnog sigurnosnog profila i visoke stope rezistencije [243].

Rezistencija *E. coli* na sulfametoksazol/trimetoprim pokazala je porast tokom pandemije, a zatim pad u postpandemijskom periodu, što je u skladu sa pojedinim studijama [239], dok druge bilježe opadajući trend rezistencije na ovaj antibiotik [240,242]. Ovakvi obrasci promjena rezistencije dodatno ukazuju na značaj genetskih mehanizama širenja rezistencije među bakterijama, koji mogu istovremeno uticati na više terapijskih opcija. S obzirom na to da plazmidi koji kodiraju enzime beta-laktamaza proširenog spektra često istovremeno nose i gene rezistencije na sulfametoksazol/trimetoprim, ovaj antibiotik se preporučuje kao prva linija terapije samo u sredinama gdje lokalna stopa rezistencije ne prelazi 20% [244].

Za razliku od *E. coli*, *K. pneumoniae* je pokazala izražen i kontinuiran porast rezistencije na sve posmatrane antibiotske grupe. Rezistencija *K. pneumoniae* na cefalosporine treće generacije u našoj bolnici pokazuje rastući trend sa rezistencijom od preko 80%, dok je rezistencija na karbapeneme tokom COVID-19 i post-COVID-19 perioda prelazila 40%. Globalni podaci ukazuju na stabilan trend rezistencije na cefalosporine treće generacije sa najvišim vrijednostima u jugoistočnoj Aziji, dok rezistencija na karbapeneme pokazuje trend rasta od skoro 13% godišnje. Ovi podaci svrstavaju *K. pneumoniae* među vodeće uzroke bolničkih infekcija koje su povezane sa visokim stepenom smrtnosti [4]. Takođe, rezultati studije iz Španije ukazuju na porast rezistencije *K. pneumoniae* iz urina na cefalosporine i karbapeneme [242]. Podaci iz regiona pokazuju čak i više stope rezistencije na karbapeneme u odnosu na naše nalaze, koje su nakon pandemije prelazile 50%, dok je rezistencija na cefalosporine bila uporediva (oko 80%), uz značajan porast tokom godina za obje grupe antibiotika [236]. Slično tome, u jednoj infektivnoj bolnici u Rumuniji zabilježen je porast prevalencije karbapenem-rezistentne *K. pneumoniae* za 35% tokom 14 godina, dostižući približno 42% u 2024. godini [238]. Nasuprot tome, u drugoj rumunskoj bolnici zabilježene su znatno niže stope rezistencije, pri čemu je kod pacijentica na urološkoj klinici rezistencija na karbapeneme bila manja od 4% [241].

Visoka i rastuća rezistencija *K. pneumoniae* na aminoglikozide, fluorohinolone i sulfametoksazol/trimetoprim dodatno potvrđuje ograničene terapijske mogućnosti, što je u skladu sa nalazima drugih studija [236,242]. Suprotno, postoje podaci koji bilježe značajno smanjenje rezistencije *K. pneumoniae* na aminoglikozide od 2017-2023. godine [245]. Visoka rezistencija na

ove grupe antibiotika zabilježena je i kod karbapenem-senzitivne *K. pneumoniae* pri čemu je najveća na ciprofloksacin (oko 80%) a najmanja na gentamicin (oko 40%), dok kod karbapenem-rezistentne *K. pneumoniae* rezistencija za sve prelazi 80% a na ciprofloksacin iznosi čak 100% [246]. Kao i kod *E. coli*, rezistencija na fluorohinolone je u tolikom porastu da se ovi lijekovi više ne smatraju prvom linijom empirijske terapije [247,248].

Posebno je značajan nalaz porasta rezistencije na kolistin, koji predstavlja rezervni antibiotik. Tokom post-COVID-19 perioda ova rezistencija je prelazila 50%, što dodatno ukazuje na širenje multirezistentnih sojeva ovog patogena. Rezistencija *K. pneumoniae* na kolistin sve češće se bilježi u bolničkom okruženju, uključujući i urinarne izolate, pri čemu su ovi sojevi najčešće MDR ili XDR [249]. Slični nalazi potvrđeni su i u novijim meta-analizama koje ukazuju na značajnu, ali regionalno varijabilnu prevalencu kolistin rezistencije među kliničkim izolatima *K. pneumoniae* pri čemu je prevalenca najviša u zemljama sa ograničenim resursima [250]. Slični nalazi zabilježeni su i u regionu, gdje su urinarni izolati *K. pneumoniae* kod hospitalizovanih pacijenata pokazali visoke stope rezistencije na kolistin, naročito kod karbapenem-rezistentnih sojeva [251]. Takođe, trend porasta prevalencije MDR sojeva u kratkom vremenskom periodu u Dobojskoj bolnici praćen je porastom broja kolistin-rezistentnih izolata, što dodatno ograničava dostupne terapijske opcije i predstavlja ozbiljan izazov u kliničkom liječenju ovih infekcija [236].

Na globalnom nivou rezistencija *E. coli* i *K. pneumoniae* iz urina na najčešće korištene antibiotike, uključujući cefalosporine treće generacije, fluorohinolone i sulfametoksazol/trimetoprim često prelazi 30%, što dodatno potvrđuje ozbiljnost ovog problema [4].

Izostanak statistički značajnih korelacija između bolničke upotrebe antibiotika i rezistencije kod urinarnog izolata ukazuje na kompleksnu i multifaktorsku prirodu razvoja rezistencije, gdje značajnu ulogu imaju i faktori izvan bolničkog okruženja, posebno primarna zdravstvena zaštita i primjena antibiotika u zajednici [252,253]. Ovakvi nalazi sugerišu da je uticaj bolničkog antibiotskog pritiska na rezistenciju kod urinarnog izolata manje izražen u odnosu na invazivne infekcije, što je u skladu sa globalnim podacima koji ukazuju na značaj uticaja primjene antibiotika u zajednici na obrasce rezistencije kod urinarnog izolata [254]. Međutim, zabilježena je pozitivna korelacija između rezistencije *K. pneumoniae* i upotrebe cefalosporina, karbapenema, aminoglikozida i kolistina, kao i između rezistencije *E. coli* i upotrebe cefalosporina i aminoglikozida. Sličnu korelaciju između rezistencije *E. coli* i upotrebe antibiotika bilježi i jedna

Brazilska bolnica [255]. Takođe, povezanost između povećane upotrebe antibiotika i porasta rezistencije *E. coli* i *K. pneumoniae* iz svih izolata u bolničkom okruženju potvrđena je i u novijim istraživanjima, koja ukazuju na značajnu korelaciju između upotrebe cefalosporina, karbapenema i aminoglikozida i razvoja rezistencije ovih patogena [245,256,257]. Ovi nalazi dodatno ukazuju na ulogu antibiotskog pritiska kao ključnog faktora u selekciji i širenju rezistentnih sojeva.

Primjena adekvatnih mjera antimikrobnog upravljanja od ključnog je značaja za prevenciju razvoja rezistencije i poboljšanje ishoda liječenja. Poseban naglasak treba staviti na izbjegavanje liječenja asimptomatske bakteriurije, ograničavanje upotrebe antibiotika širokog spektra, naročito fluorohinolona, te racionalnu primjenu antibiotika u skladu sa preporučenim dozama i trajanjem terapije [36].

6.3. Antimikrobna rezistencija u jedinicama intenzivnog liječenja

Prosječan broj izolata kod pacijenata liječenih u JIL značajno je porastao tokom pandemije, što dodatno naglašava ulogu ovih jedinica u oblikovanju trendova AMR. Međutim, razvoj AMR u JIL ne može se pripisati isključivo praksama unutar ovih jedinica, jer je veliki broj pacijenata bio izložen antibioticima i prije prijema u JIL, bilo tokom boravka na drugim bolničkim odjeljenjima ili u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Takođe, veći broj mikrobioloških uzoraka koji se rutinski uzimaju kod ovih pacijenata doprinosi većoj vjerovatnoći detekcije rezistentnih mikroorganizama u ovom okruženju.

U tom kontekstu, ovi nalazi dodatno ukazuju na dominantnu ulogu Gram-negativnih bakterija, naročito kod kritično oboljelih pacijenata. Pri tome treba imati u vidu da su tokom pandemije u JIL liječeni isključivo COVID-19 pozitivni pacijenti, što je moglo dodatno uticati na uočene obrasce. Naši rezultati su u skladu sa nalazima iz drugih tercijarnih zdravstvenih ustanova, u kojima infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama dominiraju u JIL, sa prevalencom većom od 60% [258,259].

Obrasci AMR u JIL predstavljaju poseban razlog za zabrinutost, prvenstveno zbog visoke upotrebe antibiotika kod kritično oboljelih COVID-19 pacijenata. Pacijenti koji zahtijevaju invazivnu mehaničku ventilaciju naročito su podložni infekcijama uzrokovanim MDR mikroorganizmima, što dodatno naglašava značaj pravovremene i tačne dijagnostike bakterijskih koinfekcija [260]. Prema pojedinim izvještajima, čak 54% pacijenata u JIL razvije najmanje jednu

bolničku infekciju tokom hospitalizacije u ovim jedinicama [261], pri čemu su razvijene superinfekcije snažno povezane sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda [262].

Pored intenzivne primjene antibiotika i velikog opterećenja zdravstvenog sistema tokom pandemije, porastu bolničkih infekcija mogao je doprinijeti i nedostatak zdravstvenih radnika, naročito medicinskih sestara. Povećano radno opterećenje, iscrpljenost osoblja i migracija medicinskih sestara mogu negativno uticati na dosljedno sprovođenje mjera prevencije i kontrole infekcija, uključujući primjenu aseptičnih procedura, higijenu ruku i dekontaminaciju bolničke okoline. S obzirom na to da medicinske sestre imaju ključnu ulogu u svakodnevnom nadzoru pacijenata i sprečavanju prenosa mikroorganizama između hospitalizovanih bolesnika, nedostatak kadra može predstavljati jedan od faktora koji doprinosi širenju nozokomijalnih infekcija i rezistentnih bakterijskih sojeva [263]. Migracija medicinskih sestara predstavlja istovremeno i uzrok i posljedicu slabljenja zdravstvenih sistema, pri čemu LRS trpe najveće posljedice, uz procjene da će se nedostatak zdravstvenog kadra u ovim sistemima dodatno pogoršavati do 2030. godine [264,265].

U skladu s tim, rezultati našeg istraživanja pokazuju da su u JIL najzastupljeniji bili antibiotici širokog spektra, posebno karbapenemi i rezervni antibiotici poput kolistina, što odražava potrebu za liječenjem teških infekcija uzrokovanih MDR Gram-negativnim bakterijama. Povećana primjena ovih antibiotika tokom pandemije, uz istovremeni porast rezistencije kod *Acinetobacter* spp. i *K. pneumoniae*, dodatno ukazuje na snažan selekcijski pritisak i moguću povezanost između intenzivne antibiotske terapije i širenja rezistentnih sojeva u JIL. Međutim, važno je naglasiti da se selekcijski pritisak često uspostavlja već na bolničkim odjeljenjima nižeg stepena, gdje se širokospektralni antibiotici primjenjuju empirijski, što može dovesti do selekcije rezistentnih sojeva i prije prijema u JIL. Posljedično, pacijenti koji dolaze u JIL često već nose bakterije sa smanjenom osjetljivošću na antibiotike užeg spektra, što dodatno uslovljava primjenu potentnijih terapijskih opcija. Stoga povećana primjena karbapenema i rezervnih antibiotika u JIL vjerovatno odražava ne samo trenutne terapijske potrebe, već i prethodno uspostavljen antibiotski pritisak, koji zajedno doprinose selekciji i širenju rezistentnih sojeva u bolničkom okruženju.

Dodatno, veoma visoka pozitivna korelacija između ukupne upotrebe antibiotika i broja izolata u JIL, sa vrhuncem u 2021. godini, ukazuje da povećano opterećenje ovih jedinica i intenzivnija primjena antibiotika mogu značajno doprinositi selekciji i širenju rezistentnih mikroorganizama u bolničkom okruženju. Značajne korelacije između pojave bakterijske

rezistencije i upotrebe antibiotika, naročito rezervnih i onih iz grupe koji se primjenjuju pod nadzorom, dodatno naglašavaju potrebu za kontinuiranim unapređenjem racionalne primjene antibiotika u cilju suzbijanja ovog javnozdravstvenog problema.

6.4. Ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja koja treba uzeti u obzir. Prije svega, retrospektivni dizajn onemogućio je analizu na nivou pojedinačnih pacijenata, uključujući stratifikaciju upotrebe antibiotika prema COVID-19 statusu, kao i procjenu uticaja prethodne izloženosti antibioticima, komorbiditeta i dužine hospitalizacije na razvoj rezistencije. Takođe, podaci o kliničkim indikacijama, trajanju terapije i neželjenim reakcijama na lijekove nisu bili dostupni, što je moglo uticati na preciznost procjene o upotrebi antibiotika, posebno u JIL gdje se primjenjuju specifični režimi doziranja. Nisu isključeni ponovljeni izolati porijeklom od istog pacijenta, što je moglo dovesti do blagog precjenjivanja pojedinih obrazaca rezistencije. U istraživanje nisu uključeni respiratorni uzorci, što može ograničiti sveobuhvatnu procjenu obrazaca AMR u bolničkom okruženju. S obzirom na to da je riječ o jednocentričnoj studiji, mogućnost generalizacije rezultata na druge zdravstvene ustanove je ograničena. Iako korelaciona analiza ukazuje na statistički značajne povezanosti između upotrebe antibiotika i obrazaca rezistencije, zbog njenog populacionog i opservacionog karaktera nije moguće donositi zaključke o uzročno-posljedičnim odnosima. Tumačenje rezultata korelacione analize dodatno je ograničeno mogućom autokorelacijom podataka i potencijalnim vremenskim pomakom između potrošnje antibiotika i pojave AMR. Uprkos navedenim ograničenjima, dug vremenski period praćenja, uključivanje više značajnih patogena i analiza povezanosti sa upotrebom antibiotika pružaju vrijedan uvid u dinamiku AMR u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Buduća istraživanja trebalo bi da uključe prospektivne studije sa analizom na nivou pojedinačnih pacijenata, kako bi se omogućila preciznija procjena povezanosti između primjene antibiotika i razvoja AMR. Takođe, neophodno je sprovesti multicentrična istraživanja koja bi omogućila bolju generalizaciju nalaza i detaljniji uvid u obrasce primjene antibiotika i rezistencije u različitim zdravstvenim ustanovama. Dodatno, primjena složenijih statističkih modela, poput ARIMA (engl. *AutoRegressive Integrated Moving Average*) modela, uz korištenje mjesečnih ili

kvartalnih podataka, mogla bi omogućiti precizniju analizu vremenskih trendova, uzimajući u obzir autokorelaciju podataka i vremensko kašnjenje između upotrebe antibiotika i razvoja AMR.

7. Zaključci

Uzimajući u obzir definisane ciljeve istraživanja i analizirajući dobijene rezultate prezentovane u ovoj doktorskoj disertaciji, moguće je formulisati sljedeće zaključke:

1. Tokom posmatranog perioda zabilježen je značajan porast ukupne upotrebe antibiotika, sa vrhuncem tokom COVID-19 perioda, uprkos smanjenju broja hospitalizacija u tom periodu.
2. Struktura upotrebe antibiotika pokazala je pomak ka povećanoj upotrebi antibiotika pod nadzorom i rezervnih antibiotika, uz istovremeni pad udjela osnovnih antibiotika, što nije u skladu sa preporukama SZO.
3. Povećana upotreba antibiotika pod nadzorom i rezervnih, tokom i nakon pandemije, ukazuje na intenzivniji selekcijski pritisak u bolničkom okruženju, što može imati dugoročne posljedice na razvoj i širenje AMR.
4. U posmatranom periodu zabilježen je porast AMR među invazivnim izolatima, naročito kod Gram-negativnih patogena, pri čemu su *K. pneumoniae* i *Acinetobacter* spp. pokazali najizraženije nepovoljne trendove.
5. Najviši nivoi multirezistencije zabilježeni su kod *Acinetobacter* spp. i *K. pneumoniae*, što potvrđuje njihov poseban značaj kao kritično važnih bolničkih patogena i dodatno sužava terapijske mogućnosti u liječenju invazivnih infekcija.
6. Uočene korelacije između upotrebe pojedinih antibiotika, posebno karbapenema, vankomicina i antibiotika pod nadzorom i rezervnih, i porasta rezistencije analiziranih patogena ukazuju da bi antibiotski pritisak mogao predstavljati jedan od ključnih faktora u razvoju i održavanju AMR u bolničkom okruženju.
7. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju dominantnu ulogu *E. coli* kao glavnog uzročnika urinarnih infekcija, uz istovremeni izražen porast rezistencije *K. pneumoniae* na više antibiotskih grupa, naročito tokom i nakon COVID-19 perioda, što ukazuje na sve veći značaj ovog patogena u bolničkom okruženju.
8. U urinarnim izolatima uočen je divergentan obrazac rezistencije između analiziranih patogena, pri čemu je *E. coli* pokazala djelimično reverzibilne promjene nakon pandemije, dok je *K. pneumoniae* karakterisao kontinuiran i progresivan porast rezistencije na sve

ispitivane antibiotske grupe, uključujući i rezervne antibiotike, što ukazuje na širenje multirezistentnih sojeva i dodatno sužavanje terapijskih opcija.

9. JIL su predstavljale mjesto najčešće detekcije invazivnih izolata i multirezistentnih patogena, što ukazuje na visoku učestalost bolnički stečenih infekcija koje značajno pogoršavaju kliničko stanje pacijenata, dovodeći do potrebe za prijemom u JIL i primjenom intenzivne antimikrobne terapije.

8. Reference

1. WHO Newsroom. Antimicrobial resistance, 2023. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Pristupljeno 04.03.2026.
2. Sulis G, Sayood S, Katukoori S, Bollam N, George I, Yaeger LH, et al. Exposure to World Health Organization's AWaRe antibiotics and isolation of multidrug resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2022. p. 1193–202. doi:10.1016/j.cmi.2022.03.
3. WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022.
4. WHO Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) - Summary. Geneva: World Health Organization; 2025. doi:10.2471/B09585 Dostupno na: <https://iris.who.int/handle/10665/383069> Pristupljeno 04.03.2026.
5. WHO Aware (access, watch, reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. In: The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.
6. WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. World Health Organization; 2022.
7. WHO Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 6th Revision 2018 Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. 2018.
8. Jabeen N, Ullah W, Khalid J, Samad Z. Estimating antibiotics consumption in a tertiary care hospital in Islamabad using a WHO's defined daily dose methodology. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023 Dec 1;12(1). doi:10.1186/s13756-023-01311-2.
9. Ikuta KS, Swetschinski LR, Robles Aguilar G, Sharara F, Mestrovic T, Gray AP, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2022 Dec;400(10369):2221–48. doi:10.1016/S0140-6736(22)02185-7.
10. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado F, Marshall J, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1478–87. doi:10.1001/jama.2020.2717.
11. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of

intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2022. p. 521–47. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.025.

12. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.

13. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268–81. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

14. Li T, Wang Z, Guo J, de la Fuente-Nunez C, Wang J, Han B, et al. Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V.; 2023. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.160461.

15. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 377–90. doi:10.1016/j.idc.2016.02.004.

16. de la Fuente-Nunez C, Torres MD, Mojica FJ, Lu TK. Next-generation precision antimicrobials: towards personalized treatment of infectious diseases. *Current Opinion in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2017. p. 95–102. doi:10.1016/j.mib.2017.05.014.

17. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov 1;47(11):1181–247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y.

18. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629–55. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

19. Tamma P, Heil E, Justo J, Mathers A, Satlin M, Bonomo R. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2024 Aug 7; ciae403.

20. Asokan G V., Ramadhan T, Ahmed E, Sanad H. WHO global priority pathogens list: A bibliometric analysis of medline-pubmed for knowledge mobilization to infection prevention and control practices in Bahrain. *Oman Medical Journal*. Oman Medical Specialty Board; 2019. p. 184–93. doi:10.5001/omj.2019.37

21. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 269–84. doi:10.1038/nrmicro3432.

22. Trautner BW, Cortés-Penfield NW, Gupta K, Hirsch EB, Horstman M, Moran GJ, et al. Clinical Practice Guideline by Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2025 Guideline on

Management and Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: Introduction and Methods. 2025.

23. Dequin PF, Torres A, Bassetti M, Ferrer M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Martin-Loeches I, et al. Severe community-acquired pneumonia: current concepts and controversies. *Intensive Care Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2026. doi:10.1007/s00134-025-08252-x.

24. Bassetti M, Giacobbe D, Magnasco L, Fantin A, Vena A, Castaldo N. Antibiotic Strategies for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024 Apr;45(2):187–99. doi: 10.1055/s-0043-1778641.

25. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023 Jun 1;49(6):615–32. doi:10.1007/s00134-023-07033-8.

26. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):E45–67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.

27. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2016. p. e61–111. doi:10.1093/cid/ciw353.

28. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2017. doi:10.1183/13993003.00582-2017.

29. Gagliotti C, Ricchizzi E, Buttazzi R, Tumietto F, Resi D, Moro ML. Hospital statistics for antibiotics: defined versus prescribed daily dose. *Infection*. 2014 Sep 12;42(5):869–73. doi:10.1007/s15010-014-0649-6.

30. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2026. Oslo, Norway, 2025.

31. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Definition and general considerations. 2026. Oslo, Norway, 2025

32. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: Comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Mar 1;44(5):664–70. doi:10.1086/511640.

33. Bhavnani S. Benchmarking in health-system pharmacy: current research and practical applications. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000 Oct 15; 57:13–20. doi: 10.1093/ajhp/57.suppl_2.S13.

34. Natsch S, Hekster Y, de Jong R, Heerdink E, Herings R, van der Meer J. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1998 Jan;17(1):20–4. doi: 10.1007/BF01584358.
35. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 May;61(5):585–91. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02605.x.
36. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2016. p. e51–77. doi:10.1093/cid/ciw118.
37. Nunes PHC, Moreira JP de L, Thompson A de F, Machado TL da S, Cerbino-Neto J, Bozza FA. Antibiotic Consumption and Deviation of Prescribed Daily Dose From the Defined Daily Dose in Critical Care Patients: A Point-Prevalence Study. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 16;13. doi:10.3389/fphar.2022.913568.
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual epidemiological report for 2023. ECDC 2024.
39. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA - Annual epidemiological report for 2024. ECDC 2025.
40. Henig O, Kehat O, Meijer SE, Chikly A, Weiss-Meilik A, Egoz E, et al. Antibiotic use during the covid-19 pandemic in a tertiary hospital with an ongoing antibiotic stewardship program. *Antibiotics*. 2021 Sep 1;10(9). doi:10.3390/antibiotics10091056.
41. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2021. p. 520–31. doi:10.1016/j.cmi.2020.12.018.
42. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020 Aug 1;81(2):266–75. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046.
43. Rose AN, Baggs J, Wolford H, Neuhauser MM, Srinivasan A, Gundlapalli A V., et al. Trends in Antibiotic Use in United States Hospitals during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jun 1;8(6). doi:10.1093/ofid/ofab236.
44. Hussein RRS, Rabie ASI, Shaman M Bin, Shaaban AH, Fahmy AM, Sofy MR, et al. Antibiotic consumption in hospitals during COVID-19 pandemic: a comparative study. *J Infect Dev Ctries*. 2022 Nov 1;16(11):1679–86. doi:10.3855/jidc.17148.
45. Despotović A, Barać A, Cucanić T, Cucanić K, Stevanović G. Antibiotic (Mis)Use in COVID-19 Patients before and after Admission to a Tertiary Hospital in Serbia. *Antibiotics*. 2022 Jul 1;11(7). doi:10.3390/antibiotics11070847.

46. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden LR, Cheng VC, Edwards KM, Gallagher JC, Gandhi RT, Muller WJ, Nakamura MM, O'Horo JC, Shafer RW, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With COVID-19 (September 2022). *Clin Infect Dis*. 2024 Jun 27;78(7): e250-e349. doi: 10.1093/cid/ciac724.
47. Smith L, Karaba SM, Amoah J, Jones G, Avery RK, Dzintars K, et al. Hospital-acquired infections among adult patients admitted for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Aug 13;43(8):1054–7. doi:10.1017/ice.2021.148.
48. Calderón-Parra J, Muiño-Míguez A, Bendala-Estrada AD, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Carracedo EF, et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS One*. 2021 May 1;16(5 May). doi:10.1371/journal.pone.0251340.
49. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*. World Health Organization; 2020. doi:10.2471/BLT.20.268573.
50. Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, Magdy N, Farid SF. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2022. doi:10.1002/rmv.2258.
51. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 19;383(21):2041–52. doi:10.1056/nejmoa2019014.
52. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2493–2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
53. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: Observational comparative study using routine care data. *The BMJ*. 2020 May 14;369. doi:10.1136/bmj.m1844.
54. Ul Mustafa Z, Salman M, Aldeyab M, Kow CS, Hasan SS. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(8):1691-1695. doi: 10.1007/s42399-021-00966-5.
55. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1372–9. doi:10.1164/rccm.202003-0543OC.
56. Sibani M, Canziani LM, Tonolli C, Armellini M, Carrara E, Mazzaferri F, et al. Antimicrobial Stewardship in COVID-19 Patients: Those Who Sow Will Reap Even through Hard Times. *Antibiotics*. 2023 Jun 1;12(6). doi:10.3390/antibiotics12061009.

57. Grau S, Hernández S, Echeverría-Esnal D, Almendral A, Ferrer R, Limón E, et al. Antimicrobial consumption among 66 acute care hospitals in catalonia: Impact of the covid-19 pandemic. *Antibiotics*. 2021 Aug 1;10(8). doi:10.3390/antibiotics10080943.
58. Murgadella-Sancho A, Coloma-Conde A, Oriol-Bermúdez I. Impact of the strategies implemented by an antimicrobial stewardship program on the antibiotic consumption in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. Cambridge University Press; 2022. p. 1292–3. doi:10.1017/ice.2021.237.
59. Durà-Miralles X, Abelenda-Alonso G, Bergas A, Laporte-Amargós J, Sastre-Escolà E, Padullés A, et al. An Ocean between the Waves: Trends in Antimicrobial Consumption in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antibiotics*. 2024 Jan 1;13(1). doi:10.3390/antibiotics13010055.
60. Bauer KA, Puzniak LA, Yu KC, Klinker KP, Watts JA, Moise PA, et al. A Multicenter Comparison of Prevalence and Predictors of Antimicrobial Resistance in Hospitalized Patients Before and During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Nov 1;9(11). doi:10.1093/ofid/ofac537.
61. Langford BJ, Soucy JPR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2023. p. 302–9. doi:10.1016/j.cmi.2022.12.006.
62. Boccabella L, Palma EG, Abenavoli L, Scarlata GGM, Boni M, Ianiro G, et al. Post-Coronavirus Disease 2019 Pandemic Antimicrobial Resistance. *Antibiotics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/antibiotics13030233.
63. European Centre for Disease Prevention and Control and WHO Regional Office for Europe. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2023 data: executive summary. European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm, Switzerland, 2024. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2023-data-executive-summary>. Pristupljeno 10.03.2026.
64. WHO News, WHO reports widespread overuse of antibiotics in patients hospitalized with COVID-19. World Health Organization; 2024.
65. WHO. Antimicrobial resistance: The food chain. World Health Organization; 2017. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/antimicrobial-resistance-in-the-food-chain>. Pristupljeno 14.05.2026.
66. Gulumbe BH, Sahal MR, Abdulrahim A, Faggo AA, Yusuf ZM, Sambo KH, et al. Antibiotic resistance and the COVID-19 pandemic: A dual crisis with complex challenges in LMICs. *Health Sci Rep*. 2023 Sep 1;6(9). doi:10.1002/hsr2.1566.
67. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Stockholm: ECDC. 2022. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020>. Pristupljeno 05.03.2026.

68. Ochoa-Hein E, Galindo-Fraga A. Antimicrobial stewardship: from theory to reality in a resource-limited setting (and beyond). *Frontiers in Antibiotics*. 2024;3. doi:10.3389/frabi.2024.1492319.
69. WHO. AMR Dashboard. Copenhagen: WHO/Europe; 2026. Dostupno na: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/WHO-AMR-Dashboard/>. Pristupljeno 05.03.2026.
70. Wang M, Earley M, Chen L, Hanson BM, Yu Y, Liu Z, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Mar 1;22(3):401–12. doi:10.1016/S1473-3099(21)00399-6.
71. Gogry FA, Siddiqui MT, Sultan I, Haq QMR. Current Update on Intrinsic and Acquired Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria. *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021. doi:10.3389/fmed.2021.677720.
72. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med*. 2017 Jun 23;90(2):269-281. PMID: 28656013.
73. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 1645–58. doi:10.2147/IDR.S173867.
74. Van TTH, Yidana Z, Smooker PM, Coloe PJ. Antibiotic use in food animals worldwide, with a focus on Africa: Pluses and minuses. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. Elsevier Ltd; 2020. p. 170–7. doi:10.1016/j.jgar.2019.07.031.
75. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 May 5;112(18):5649–54. doi:10.1073/pnas.1503141112.
76. Que M, Cao W, Zhang H, Shi L, Ye L. The prevalence, antibiotic resistance and multilocus sequence typing of colistin-resistant bacteria isolated from *Penaeus vannamei* farms in earthen ponds and HDPE film-lined ponds in China. *J Fish Dis*. 2022;45(9):1289–1299. doi:10.1111/jfd.13661.
77. Verraes C, Van Boxtael S, Van Meervenne E, Van Coillie E, Butaye P, Catry B, et al. Antimicrobial resistance in the food chain: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2013. p. 2643–69. doi:10.3390/ijerph10072643.
78. Li T, Teng D, Mao R, Hao Y, Wang X, Wang J. A critical review of antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Food Research International*. 2020; 136:109571. doi:10.1016/j.foodres.2020.109571.
79. Wang N, Hang X, Zhang M, Liu X, Yang H. Analysis of newly detected tetracycline resistance genes and their flanking sequences in human intestinal bifidobacteria. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1). doi:10.1038/s41598-017-06595-0.

80. Zhang Y, Gu A, Cen T, Li X, He M, Li D, et al. Sub-inhibitory concentrations of heavy metals facilitate the horizontal transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes in water environment. *Environmental Pollution*. 2018 Jun; 237:74–82. doi: 10.1016/j.envpol.2018.01.032.
81. Zhang F, Zhao X, Li Q, Liu J, Ding J, Wu H, et al. Bacterial community structure and abundances of antibiotic resistance genes in heavy metals contaminated agricultural soil. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018 Apr;25(10):9547–9555. doi: 10.1007/s11356-018-1251-8.
82. Kobeissi E, Menassa M, Moussally K, Repetto E, Soboh I, Hajjar M, et al. The socioeconomic burden of antibiotic resistance in conflict-affected settings and refugee hosting countries: a systematic scoping review. *Confl Health*. 2021 Dec 1;15(1). doi:10.1186/s13031-021-00357-6.
83. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Breakpoints Tables. 2025. Dostupno na: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints. Pristupljeno 17.03.2025. 2025.
84. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Definitions of S, I and R. Dostupno na: <https://www.eucast.org/bacteria/clinical-breakpoints-and-interpretation/definition-of-s-i-and-r/>. Pristupljeno 15.05.2026. 2019.
85. Aupaix A, Mzougui S, Soleimani R. Impact of susceptible, increased exposure, a new definition of the former intermediate susceptibility category, introduced by the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing on antimicrobial susceptibility testing evaluation. *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2024. p. 1494–6. doi:10.1016/j.cmi.2024.07.010.
86. Magana M, Pushpanathan M, Santos AL, Leanse L, Fernandez M, Ioannidis A, Giulianotti MA, Apidianakis Y, Bradfute S, Ferguson AL, Cherkasov A, Seleem MN, Pinilla C, de la Fuente-Nunez C, Lazaridis T, Dai T, Houghten RA, Hancock REW, Tegos GP. The value of antimicrobial peptides in the age of resistance. *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep;20(9): e216-e230. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30327-3.
87. Manso T, Lores M, de Miguel T. Antimicrobial Activity of Polyphenols and Natural Polyphenolic Extracts on Clinical Isolates. *Antibiotics*. MDPI; 2022. doi:10.3390/antibiotics11010046.
88. Reygaert W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018;4(3):482–501. doi:10.3934/microbiol.2018.3.482.
89. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2016. doi:10.1155/2016/2475067.
90. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002 Sep;8(9):881-90. doi: 10.3201/eid0809.020063.
91. Yin W, Wang Y, Liu L, He J. Biofilms: The microbial “protective clothing” in extreme environments. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 2;20(14). doi:10.3390/ijms20143423.

92. Di Martino P. Extracellular polymeric substances, a key element in understanding biofilm phenotype. *AIMS Microbiol.* 2018 Mar 30;4(2):274-288. doi: 10.3934/microbiol.2018.2.274.
93. Davenport EK, Call DR, Beyenal H. Differential protection from tobramycin by extracellular polymeric substances from *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4755–61. doi:10.1128/AAC.03071-14.
94. Donlan R. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clinical Infectious Diseases.* 2001 Oct 15;33(8):1387–1392. doi: 10.1086/322972.
95. Koczan JM, Lenneman BR, McGrath MJ, Sundin GW. Cell surface attachment structures contribute to biofilm formation and xylem colonization by *Erwinia amylovora*. *Appl Environ Microbiol.* 2011 Oct;77(19):7031–9. doi:10.1128/AEM.05138-11.
96. Dunne WM. Bacterial adhesion: Seen any good biofilms lately? *Clinical Microbiology Reviews.* 2002. p. 155–66. doi:10.1128/CMR.15.2.155-166.2002.
97. Minasyan H. Sepsis: Mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* BioMed Central Ltd.; 2019. doi:10.1186/s13049-019-0596-4.
98. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Grosu M, Stavropoulos E, Chifiriuc MC, Lazar V. Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies. *Pathogens.* 2016 Nov 30;5(4):65. doi: 10.3390/pathogens5040065.
99. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the Chinese Medical Association.* Elsevier Ltd; 2018. p. 7–11. doi:10.1016/j.jcma.2017.07.012.
100. Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Future Microbiol.* 2010 Nov;5(11):1663–1674. doi: 10.2217/fmb.10.125.
101. Percival SL, McCarty SM, Lipsky B. Biofilms and Wounds: An Overview of the Evidence. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015 Jul;4(7):373–81. doi:10.1089/wound.2014.0557.
102. Munita JM, Bayer AS, Arias CA. Evolving Resistance among Gram-positive Pathogens. *Clinical Infectious Diseases.* 2015 Sep 15;61:S48–57. doi:10.1093/cid/civ523.
103. Berger-Bächi B. Resistance mechanisms of gram-positive bacteria. *International Journal of Medical Microbiology.* 2002 Jun;292(1):27–35.
104. Jubeh B, Breijyeh Z, Karaman R. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. *Molecules.* MDPI AG; 2020. doi:10.3390/molecules25122888.
105. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2017. p. 300–5. doi:10.4103/joacp.JOACP_349_15.

106. Sujatha S, Praharaj I. Glycopeptide resistance in gram-positive cocci: a review. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012; 2012:781679. doi: 10.1155/2012/781679.
107. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. American Chemical Society; 2014. p. 1565–74. doi:10.1021/bi5000564.
108. Hooper D. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *Lancet Infect Dis*. 2002 Sep;2(9):530–538. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00369-9.
109. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jun 1;6(6). doi:10.1101/cshperspect.a027029.
110. Pechère J. Macrolide resistance mechanisms in Gram-positive cocci. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18: 25–28. doi: 10.1016/s0924-8579(01)00407-1.
111. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603–61. doi:10.1128/CMR.00134-14.
112. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*. 2009. p. 629–41. doi:10.1038/nrmicro2200.
113. Pantosti A, Sanchini A, Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol*. 2007 Jun;2(3):323–334. doi: 10.2217/17460913.2.3.323.
114. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med*. 2017 Jun 23;90(2):269-281.
115. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*. Oxford University Press; 2017. p. 430–49. doi:10.1093/femsre/fux007.
116. Emaneini M, Bigverdi R, Kalantar D, Soroush S, Jabalameli F, Noorazar Khoshnab B, et al. Distribution of genes encoding tetracycline resistance and aminoglycoside modifying enzymes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from a burn center. *Ann Burns Fire Disasters*. 2013 Jun;26(2):76–80. PMID: 24133400.
117. Tanaka M, Wang T, Onodera Y, Uchida Y, Sato K. Mechanism of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother*. 2000 Sep;6(3):131–139. doi: 10.1007/s101560070010.
118. Miller WR, Bayer AS, Arias CA. Mechanism of action and resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus* and enterococci. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Nov 1;6(11). doi:10.1101/cshperspect.a026997.
119. Namvar A, Bastarahang S, Abbasi N, Ghehi G, Farhadbakhtiarian S, Arezi P, et al. Clinical characteristics of *Staphylococcus epidermidis*: a systematic review. *GMS Hyg Infect Control*. 2014 Sep 30;9(3):23. doi: 10.3205/dgkh000243.

120. Lee T, Pang S, Abraham S, Coombs G. Antimicrobial-resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The past, the present and the future. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Mar; 16:36–47. doi: 10.1016/j.jgar.2018.08.016.
121. Miller W, Munita J, Arias C. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 1221–36. doi:10.1586/14787210.2014.956092.
122. Hunashal Y, Kumar GS, Choy MS, D'Andréa ÉD, Da Silva Santiago A, Schoenle M V., et al. Molecular basis of β -lactam antibiotic resistance of ESKAPE bacterium *E. faecium* Penicillin Binding Protein PBP5. *Nat Commun*. 2023 Dec 1;14(1). doi:10.1038/s41467-023-39966-5.
123. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin-resistant enterococci. *Crit Care Clin*. 2013 Oct; 29:841–852. doi: 10.1016/j.ccc.2013.06.006.
124. Cattoir V, Giard J. Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Feb;12(2):239–248. oi: 10.1586/14787210.2014.870886.
125. Jacobs M. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: rational antibiotic choices. *Am J Med*. 1999 May 3;106(5A):19S-25S. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00351-9.
126. Wang EE, Kellner JD, Arnold S. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Implications for medical practice. *Can Fam Physician*. 1998 Sep; 44: 1881–1888. PMID: 9789668.
127. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2009. p. 7–11. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x.
128. Gupta V, Datta P. Next-generation strategy for treating drug resistant bacteria: Antibiotic hybrids. *Indian Journal of Medical Research*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019. p. 97–106. doi:10.4103/ijmr.IJMR_755_18.
129. Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, Gebel J, Goroncy-Bermes P, Hartemann P, et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hyg Infect Control*. 2017 Apr 10; 12:Doc05. doi: 10.3205/dgkh000290.
130. Miller S. Antibiotic resistance and regulation of the Gram-negative bacterial outer membrane barrier by host innate immune molecules. *mBio*. 2016 Sep 1;7(5). doi:10.1128/mBio.01541-16.
131. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care*. 2015 Dec;5(1):61. doi: 10.1186/s13613-015-0061-0.
132. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*. 2020 Mar 16;25(6):1340. doi: 10.3390/molecules25061340.
133. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med*. 2006 Jun;119(6 Suppl 1): S20-8; discussion S62-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.013.

134. van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What we know and what we need to know. *Virulence*. 2017 May 19;8(4):379-382. doi: 10.1080/21505594.2017.1306621.
135. Lutgring JD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat. *Semin Diagn Pathol*. 2019 May;36(3):182-186. doi: 10.1053/j.semdp.2019.04.011.
136. Paitan Y. Current Trends in Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018; 416:181–211. doi: 10.1007/82_2018_110.
137. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, Cha CJ, Jeong BC, Lee SH. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Mar 13;7:55. doi: 10.3389/fcimb.2017.00055.
138. Lin MF. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii* : From bench to bedside . *World J Clin Cases*. 2014;2(12):787. doi:10.12998/wjcc.v2.i12.787.
139. Pachori P, Gothwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes and Diseases*. Chongqing University; 2019. p. 109–19. doi:10.1016/j.gendis.2019.04.001.
140. Walia K, Mendelson M, Kang G, Venkatasubramanian R, Sinha R, Vijay S, et al. How can lessons from the COVID-19 pandemic enhance antimicrobial resistance surveillance and stewardship? *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier Ltd; 2023. p. e301–9. doi:10.1016/S1473-3099(23)00124-X.
141. Ayobami O, Brinkwirth S, Eckmanns T, Markwart R. Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):443–51. doi:10.1080/22221751.2022.2030196.
142. Bojanić L, Marković-Peković V, Škrbić R, Stojaković N, Dermanović M, Bojanić J, et al. Recent initiatives in the Republic of Srpska to enhance appropriate use of antibiotics in ambulatory care; Their influence and implications. *Front Pharmacol*. 2018 May 29;9(MAY). doi:10.3389/fphar.2018.00442.
143. Sokolović D, Drakul D, Joksimović B, Lalović N, Avram N, Milić M, et al. Consumption of Antibiotics in Primary Care Setting before and during COVID-19 Pandemic in Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. *Antibiotics*. 2022 Oct 1;11(10). doi:10.3390/antibiotics11101319.
144. Bednarčuk N, Golić Jelić A, Stoisavljević Šatara S, Stojaković N, Marković Peković V, Stojiljković MP, et al. Antibiotic Utilization during COVID-19: Are We Over-Prescribing? *Antibiotics*. 2023 Feb 1;12(2). doi:10.3390/antibiotics12020308.
145. Sokolović D, Drakul D, Vujić-Aleksić V, Joksimović B, Marić S, Nežić L. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in the SARS-CoV-2 pandemic: A single-center experience. *Front Pharmacol*. 2023;14. doi:10.3389/fphar.2023.1067973.

146. Robertson J, Vlahović-Palčevski V, Iwamoto K, Högberg LD, Godman B, Monnet DL, et al. Variations in the Consumption of Antimicrobial Medicines in the European Region, 2014–2018: Findings and Implications from ESAC-Net and WHO Europe. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 17;12. doi:10.3389/fphar.2021.639207.
147. WHO Health topics, Antimicrobial resistance, 2025. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>. Pristupljeno 07.08.2025.
148. Vallès J, Fernández S, Cortés E, Morón A, Fondevilla E, Oliva JC, et al. Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit. *Med Intensiva*. 2020 Jun 1;44(5):294–300. doi:10.1016/j.medin.2019.06.008.
149. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Sep;31(SUPPL. 4):16–24. doi:10.1016/S0213-005X(13)70128-9 PubMed PMID: 24129285.
150. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159–77. doi:10.1086/510393.
151. Računari d.o.o. Klinički informacioni sistem – KIS. Banja Luka, Republika Srpska: Računari 2024.
152. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index, 2025. Oslo, 2025. Dostupno na: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Pristupljeno 03.01.2025.
153. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Introduction to DDD Indicators, 2024. Oslo, 2024. Dostupno na: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/indicators>. Pristupljeno 19.08.2024.
154. Suraj B, Somashekara S, Sandeep B, Vaishnavi D, Hooli T, Srikanth. A prospective study on antibiotic usage and cost pattern in an intensive care unit of a tertiary care hospital. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2021;11(3):238–41. doi:10.5455/njppp.2021.11.10279202019102020.
155. Patel M, Barvaliya M, Patel T, Tripathi C. Drug utilization pattern in critical care unit in a tertiary care teaching hospital in India. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013 Oct;3(4):250–255. doi:10.4103/2229-5151.124128.
156. Aćimović J, Jandrić L, Dević JD, Bojanić J, Subotić B, Radojčić T, et al. Epidemiological Characteristics of COVID-19 Infection in the Republic of Srpska: a Hundred Days Survey. *Scripta Medica (Banja Luka)*. 2020;51(2):74–80. doi:10.5937/scriptamed51-27298.
157. World Health Organization. Regional Office for Europe. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance: CAESAR manual: Version 3.0, 2019. Dostupno na: <https://iris.who.int/handle/10665/346572>. Pristupljeno 15.03.2025.

158. Jain N, Jansone I, Obidenova T, Simanis R, Meisters J, Straupmane D, et al. Antimicrobial resistance in nosocomial isolates of gram-negative bacteria: Public health implications in the latvian context. *Antibiotics*. 2021 Jul 1;10(7). doi:10.3390/antibiotics10070791.
159. Salehi M, Khalili H, Seifi A, Davoudi H, Darazam IA, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. Antibiotic use during the first 6 months of COVID-19 pandemic in Iran: A large-scale multi-centre study. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Dec 1;47(12):2140–51. doi:10.1111/jcpt.13761.
160. Moynihan R, Sanders S, Michaleff ZA, Scott AM, Clark J, To EJ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services: A systematic review. *BMJ Open*. 2021 Mar 16;11(3). doi:10.1136/bmjopen-2020-045343.
161. Soni MM, Mamdouh HM, Suliman EA. Impact of COVID-19 Pandemic on Utilization of Healthcare Services and Spending Patterns in Dubai, United Arab Emirates: A Cross-Sectional Study. *Healthcare (Switzerland)*. 2024 Feb 1;12(4). doi:10.3390/healthcare12040473.
162. Gottlieb M, Spatz ES, Yu H, Mannan IE, Santangelo M, Malicki C, et al. Effects of long COVID on healthcare utilization. *PLoS One*. 2025 Jul 1;20(7 July). doi:10.1371/journal.pone.0327218.
163. Shih C liang, Liu O, Lin YJ. Impact of the COVID-19 pandemic on the utilization of healthcare. *Journal of the Formosan Medical Association*. Elsevier B.V.; 2025. p. 498–501. doi:10.1016/j.jfma.2025.03.020.
164. Bygdell M, Bülow E, Larsson SB, Sigström R, Li H, Martikainen J, et al. Change in healthcare utilization before and after COVID-19 using data from 1.5 million individuals. *J Intern Med*. 2026 Feb 1;299(2):255–70. doi:10.1111/joim.70051.
165. Saleem Z, Godman B, Hassali MA, Hashmi FK, Azhar F, Rehman IU. Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. *Pathogens and Global Health*. Taylor and Francis Ltd.; 2019. p. 191–205. doi:10.1080/20477724.2019.1632070.
166. Tomczyk S, Taylor A, Brown A, De Kraker MEA, El-Saed A, Alshamrani M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance, prevention and control of antimicrobial resistance: A global survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press; 2021. p. 3045–58. doi:10.1093/jac/dkab300.
167. Kovacevic P. Can the terms “low resource setting” and “low-income country” be used interchangeably in the context of intensive care medicine? *Intensive Care Med*. 2023;49:1274–1275. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07203-8>.
168. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2021. p. 250–254. doi:10.1016/j.ijid.2020.12.087.

169. Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, Jodar R, Carratalà J. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Nov;41(11):1371-1372. doi: 10.1017/ice.2020.381.
170. Meschiari M, Onorato L, Bacca E, Orlando G, Menozzi M, Franceschini E, et al. Long-Term Impact of the COVID-19 Pandemic on In-Hospital Antibiotic Consumption and Antibiotic Resistance: A Time Series Analysis (2015–2021). *Antibiotics*. 2022 Jun 1;11(6). doi:10.3390/antibiotics11060826.
171. Perrella A, Fortinguerra F, Pierantozzi A, Capoluongo N, Carannante N, Lo Vecchio A, Bernardi FF, Trotta F, Cangini A. Hospital Antibiotic Use during COVID-19 Pandemic in Italy. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jan 13;12(1):168. doi: 10.3390/antibiotics12010168.
172. Costantino M, Giudice V, Campana F, Iannelli AA, Scala P, Longanella W, Marongiu F, Vozzella EA, Elberti MG, Alfieri M, Boccia G, Conti V, De Caro F, Filippelli A. Pre- and Post-COVID-19 Antibiotic Consumption and Stewardship Program in a Southern Italian Hospital. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Nov 24;13(12):1128. doi: 10.3390/antibiotics13121128.
173. Kostev K, Upadhyaya S, Utsch O, Sosnowska K, Konrad M, Tanislav C. Antibiotic Prescription Patterns in the Post-COVID-19 Era in Six European Countries: A Cross-Sectional Study. *Antibiotics (Basel)*. 2025 Sep 10;14(9):911. doi: 10.3390/antibiotics14090911.
174. Bellanti F, Lo Buglio A, Ricci A, Aquilino A, Labbate A, Vendemiaie G. In-hospital use of antibiotics in internal medicine: A cross-sectional study before, during and after the COVID-19 pandemic in a COVID-19-free ward. *J Infect Public Health*. 2024 Aug;17(8):102490. doi: 10.1016/j.jiph.2024.102490.
175. Rozman U, Kranjec K, Šeruga A, Kramar U, Vrbnjak D, Lavrič M, Turk SŠ. Impact of the COVID-19 pandemic on the consumption of antibiotics and the emergence of AMR: case study in a general hospital. *Front Public Health*. 2025 Jun 23;13:1584574. doi: 10.3389/fpubh.2025.1584574.
176. Thapa B, Pathak SB, Jha N, Sijapati MJ, Shankar PR. Antibiotics Use in Hospitalised COVID-19 Patients in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2022;60(251):625–30. doi:10.31729/jnma.7394.
177. Moffett SE, Frazee BW, Stein JC, Navab B, Maselli J, Takhar SS, Gonzales R. Antimicrobial resistance in uncomplicated urinary tract infections in 3 California EDs. *Am J Emerg Med*. 2012 Jul;30(6):942-9. doi: 10.1016/j.ajem.2011.05.008.
178. Jeon K, Jeong S, Lee N, Park MJ, Song W, Kim HS, Kim HS, Kim JS. Impact of COVID-19 on Antimicrobial Consumption and Spread of Multidrug-Resistance in Bacterial Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Apr 18;11(4):535. doi: 10.3390/antibiotics11040535.
179. Silva ARO, Salgado DR, Lopes LPN, Castanheira D, Emmerick ICM, Lima EC. Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a Brazilian Hospital. *Front Pharmacol*. 2021 Dec 10; 12:778386. doi:10.3389/fphar.2021.778386.

180. Tomic T, Henman M, Tadic I, Stankovic JA, Milicevic MS, Bukumiric Z, et al. Immediate and long-term effects of COVID-19 on antibiotic dispensing: increasing use of Watch antibiotics. *J Infect Dev Ctries*. 2024 Apr 1;18(4):504–512. doi:10.3855/jidc.19255.
181. Echeverría-Esnal D, Martin-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco M, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada J, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Feb;19(2):147–163. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024.
182. Parra-Lara LG, Martínez-Arboleda JJ, Rosso F. Azithromycin and SARS-CoV-2 infection: Where we are now and where we are going. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Sep 1; 22:680–684. doi:10.1016/j.jgar.2020.06.016.
183. Butler CC, Dorward J, Yu LM, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*. 2021 Mar 20;397(10279):1063–1074. doi:10.1016/S0140-6736(21)00461-X.
184. Abaleke E, Abbas M, Abbasi S, Abbott A, Abdelaziz A, Abdelbadee S, et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021; 397:605–612. doi:10.1016/S0140-6736(21)00149-5.
185. Klein EY, Impalli I, Poleon S, Denoel P, Cipriano M, Van Boeckel TP, et al. Global trends in antibiotic consumption during 2016-2023 and future projections through 2030. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024 Dec 3;121(49). doi:10.1073/pnas.2411919121.
186. Čučković M, Drmić Ž, Pražetina M, Tipura D, Ćurčić M, Miko I, et al. Epidemiological characteristics, baseline clinical features, and outcomes of critically ill patients treated in a coronavirus disease 2019 tertiary center in continental Croatia. *Croat Med J*. 2022 Feb 1;63(1):6–15. doi:10.3325/cmj.2022.63.6.
187. Kovacevic P, Baric G, Dragic S, Momcicevic D, Zlojutro B, Jandric M, et al. Intubation Versus Tracheotomy Outcomes in Critically Ill COVID-19 Patients in Low-Resource Settings: What Do We Know? *J Clin Med*. 2025 Feb 1;14(3). doi:10.3390/jcm14030978.
188. Kasbi Y, Sellami F, Ferjani A, Abbassi A, Boutiba Ben Boubaker I. Pharmacological Epidemiological Study and Correlation Between Antibiotic Resistance and Antibiotic Consumption in a Tunisian Teaching Hospital from 2010 to 2022. *Antibiotics*. 2025 Feb 1;14(2). doi:10.3390/antibiotics14020135.
189. Al-Azzam S, Mhaidat NM, Banat HA, Alfaour M, Ahmad DS, Muller A, et al. An assessment of the impact of coronavirus disease (Covid-19) pandemic on national antimicrobial consumption in Jordan. *Antibiotics*. 2021 Jun 1;10(6). doi:10.3390/antibiotics10060690.
190. Văță A, Roșu FM, Dorneanu OS, Lehaci AE, Luca Ș, Loghin II, et al. Antibiotic Usage in the COVID-19 Intensive Care Unit of an Infectious Diseases Hospital from Nord-Eastern Romania. *Medicina (Lithuania)*. 2023 Apr 1;59(4). doi:10.3390/medicina59040645.

191. Ritter LA, Britton N, Heil EL, Teeter WA, Murthi SB, Chow JH, et al. The Impact of Corticosteroids on Secondary Infection and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med*. 2021 Oct 1;36(10):1201–1208. doi: 10.1177/08850666211032175.
192. Dupper AC, Malik Y, Cusumano JA, Nadkarni D, Banga J, Berbel Caban A, et al. Longer Steroid Treatment Increases Secondary Bloodstream Infection Risk Among Patients With COVID-19 Requiring Intensive Care. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 30(4): IPC.0000000000001188, July 2022. DOI: 10.1097/IPC.0000000000001188
193. Silago V, Matthews L, Oravcova K, Mshana SE, Seni J, Claus H. Epidemiology and Antimicrobial Resistance Trends of Bloodstream Infections During and After the Implementation of the National Action Plan on Antimicrobial Resistance in Mwanza, Tanzania: A Comparative Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist*. 2025; 18:4441–4453. doi:10.2147/IDR.S542495.
194. Kachalov VN, Nguyen H, Balakrishna S, Salazar-Vizcaya L, Sommerstein R, Kuster SP, Hauser A, Abel Zur Wiesch P, Klein E, Kouyos RD. Identifying the drivers of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a European level. *PLoS Comput Biol*. 2021 Jan 29;17(1):e1008446. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008446.
195. Cireșă A, Tălăpan D, Vasile CC, Popescu C, Popescu GA. Evolution of Antimicrobial Resistance in *Klebsiella pneumoniae* over 3 Years (2019-2021) in a Tertiary Hospital in Bucharest, Romania. *Antibiotics (Basel)*. 2024 May 10;13(5):431. doi: 10.3390/antibiotics13050431.
196. Yakobi SH, Nwodo UU. Prevalence of Antimicrobial Resistance in *Klebsiella pneumoniae* in the South African Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surveillance Studies. *Microbiologyopen*. 2025 Aug;14(4):e70037. doi: 10.1002/mbo3.70037.
197. Nguyen M, Joshi SG. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *Journal of Applied Microbiology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2715–38. doi:10.1111/jam.15130.
198. Nowak P, Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol*. 2016;54(2):61–74. doi: 10.5603/FHC.a2016.0009.
199. Sharma R, Lakhanpal D. *Acinetobacter baumannii*: A comprehensive review of global epidemiology, clinical implications, host interactions, mechanisms of antimicrobial resistance and mitigation strategies. *Microb Pathog*. 2025 Jul; 204:107605. doi: 10.1016/j.micpath.2025.107605.
200. Curcio D. Antibiotic prescriptions in critically-ill patients: A Latin American experience. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(2):220. doi:10.4103/2141-9248.113666.
201. Tabah A, Lipman J, Barbier F, Buetti N, Timsit JF, On Behalf Of The Escmid Study Group For Infections In Critically Ill Patients-Esgcip. Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 8;11(3):362. doi: 10.3390/antibiotics11030362.
202. Novović K, Kuzmanović Nedeljković S, Poledica M, Nikolić G, Grujić B, Jovčić B, et al. Virulence potential of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from COVID-19

patients on mechanical ventilation: The first report from Serbia. *Front Microbiol.* 2023 Feb 6;14. doi:10.3389/fmicb.2023.1094184.

203. Brkic S, Cirkovic I. Carbapenem-Resistant Enterobacterales in the Western Balkans: Addressing Gaps in European AMR Surveillance Map. *Antibiotics* 2024, 13, 895. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090895>.

204. Serretiello E, Manente R, Dell'Annunziata F, Folliero V, Iervolino D, Casolaro V, et al. Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* before and during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms*. 2023 Aug 1;11(8). doi:10.3390/microorganisms11081918.

205. Momenah AM, Bakri RA, Jalal NA, Ashgar SS, Felemban RF, Bantun F, et al. Antimicrobial Resistance Pattern of *Pseudomonas aeruginosa*: An 11-Year Experience in a Tertiary Care Hospital in Makkah, Saudi Arabia. *Infect Drug Resist.* 2023; 16:4113–22. doi:10.2147/IDR.S409726.

206. Tomic T, Henman M, Tadic I, Antic Stankovic J, Santric Milicevic M, Maksimovic N, et al. Antimicrobial utilization and resistance in *Pseudomonas aeruginosa* using segmented regression analysis: a comparative study between Serbia and eight European Countries. *Int J Clin Pharm.* 2023 Aug 1;45(4):989–98. doi:10.1007/s11096-023-01603-y.

207. Domon H, Hirayama S, Isono T, Sasagawa K, Takizawa F, Maekawa T, et al. Macrolides Decrease the Proinflammatory Activity of Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol Spectr.* 2023 Jun 15;11(3): e0014823. doi: 10.1128/spectrum.00148-23.

208. Viteri-Dávila C, Morales-Jadán D, Creel A, Jop Vidal AG, Boldo XM, Rivera-Olivero IA, et al. The Crisis of Macrolide Resistance in *Pneumococci* in Latin America. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2024 Oct 1;111(4):756–64. doi:10.4269/ajtmh.23-0913.

209. Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016 Sep 21;6:98. doi: 10.3389/fcimb.2016.00098.

210. Kastrin T, Mioč V, Mahnič A, Čižman M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Community Consumption of Antibiotics for Systemic Use and Resistance of Invasive *Streptococcus pneumoniae* in Slovenia. *Antibiotics.* 2023 Jun 1;12(6). doi:10.3390/antibiotics12060945.

211. Miyamori D, Yoshida S, Ikeda K, Ito M. Evaluating antibiotic susceptibility trends in *S. pneumoniae* and *H. influenzae* isolates during the COVID-19 pandemic: An interrupted time series analysis of a nationwide antimicrobial resistance database. *J Infect Public Health.* 2025 May 1;18(5). doi:10.1016/j.jiph.2025.102707.

212. Huang C, Moradi S, Sholeh M, Tabaei FM, Lai T, Tan B, Meng J, Azizian K. Global trends in antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium*: a systematic review and meta-analysis of clinical isolates. *Front Pharmacol.* 2025 Apr 7;16:1505674. doi: 10.3389/fphar.2025.1505674.

213. Eichel VM, Last K, Brühwasser C, von Baum H, Dettenkofer M, Götting T, Grundmann H, Güldenhöven H, Liese J, Martin M, Papan C, Sadaghiani C, Wendt C, Werner G, Mutters NT. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2023 Nov;141:119-128. doi: 10.1016/j.jhin.2023.09.008.

214. Brinkwirth S, Martins S, Ayobami O, Feig M, Noll I, Zacher B, et al. Germany's Burden of Disease of Bloodstream Infections Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* between 2015–2020. *Microorganisms*. 2022 Nov 1;10(11). doi:10.3390/microorganisms10112273.
215. Guan L, Beig M, Wang L, Navidifar T, Moradi S, Motallebi Tabaei F, Teymouri Z, Abedi Moghadam M, Sedighi M. Global status of antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecalis* isolates: systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2024 Aug 24;23(1):80. doi: 10.1186/s12941-024-00728-w.
216. Kitaba AA, Bonger ZT, Beyene D, Ayenew Z, Tsige E, Addis Kefale T, et al. Antimicrobial resistance trends in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Ethiopia. *Afr J Lab Med*. 2024;13(1):2268. doi: 10.4102/ajlm.v13i1.2268.
217. Segala FV, Pafundi PC, Masciocchi C, Fiori B, Taddei E, Antenucci L, et al. Incidence of bloodstream infections due to multidrug-resistant pathogens in ordinary wards and intensive care units before and during the COVID-19 pandemic: a real-life, retrospective observational study. *Infection*. 2023 Aug 1;51(4):1061–1069. doi:10.1007/s15010-023-02000-3.
218. Falces-Romero I, Bloise I, García-Rodríguez J, Cendejas-Bueno E, Montero-Vega MD, Romero MP, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2023 Jun 9;160(11):495–498. doi:10.1016/j.medcli.2023.01.012.
219. Chang HC, Chang CH, Tien KL, Tai CH, Lin LM, Lee TF, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on antimicrobial resistance among major pathogens causing healthcare-associated infection. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2024 Jan 1;123(1):123–32. doi:10.1016/j.jfma.2023.06.026.
220. de Oliveira Whitaker C, de Oliveira TLR, Ferreira ALP, Nouér SA; Infection Control Group HUCFF/UFRJ; Chamon RC, Dos Santos KRN. Clonal shift and impact of azithromycin use on antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from bloodstream infection during the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 2025 Jan 2;15(1):597. doi: 10.1038/s41598-024-84307-1.
221. Mrvič T, Stevanoska S, Beović B, Logar M, Gregorčič S, Žnidaršič B, et al. The Impact of COVID-19 on Multidrug-Resistant Bacteria at a Slovenian Tertiary Medical Center. *Antibiotics*. 2024 Mar 1;13(3):214. doi:10.3390/antibiotics13030214.
222. Shbaklo N, Corcione S, Vicentini C, Giordano S, Fiorentino D, Bianco G, et al. An Observational Study of MDR Hospital-Acquired Infections and Antibiotic Use during COVID-19 Pandemic: A Call for Antimicrobial Stewardship Programs. *Antibiotics*. 2022 May 1;11(5):695. doi:10.3390/antibiotics11050695.
223. Gamaleldin P, Alsequey M, Evans BA, Omar H, Abouelfetouh A. Comparison of genotypic features between two groups of antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates obtained before and after the COVID-19 pandemic from Egypt. *BMC Genomics*. 2024 Dec 1;25(1):983. doi:10.1186/s12864-024-10661-z.
224. Salawudeen A, Raji YE, Jibo GG, Desa MNM, Neoh HM, Masri SN, Di Gregorio S, Jamaluddin TZMT. Epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in

clinical setting in South-Eastern Asia: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023 Dec 7;12(1):142. doi: 10.1186/s13756-023-01346-5.

225. Antochévis LC, Wilhelm CM, Arns B, Sganzerla D, Sudbrack LO, Nogueira TCRL, et al. World Health Organization priority antimicrobial resistance in Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* healthcare-associated bloodstream infections in Brazil (ASCENSION): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Reg Health Am*. 2025 Jan 30;43:101004. doi: 10.1016/j.lana.2025.101004.

226. Kousovista R, Athanasiou C, Liaskonis K, Ivopoulou O, Ismailos G, Karalis V. Correlation between *acinetobacter baumannii* resistance and hospital use of meropenem, cefepime, and ciprofloxacin: Time series analysis and dynamic regression models. *Pathogens*. 2021;10(4):480. doi:10.3390/pathogens10040480.

227. Gong W, Tang W, Luo L, Zhang F, Cai C, Zhang J, et al. Trends and Correlation Between Antimicrobial Resistance and Antibiotics Consumption in a Specialist Children's Hospital from 2016 to 2021. *Infect Drug Resist*. 2022; 15:5679–89. doi:10.2147/IDR.S381604.

228. Abejew AA, Wubetu GY, Fenta TG. Relationship between Antibiotic Consumption and Resistance: A Systematic Review. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2024 Mar 5;2024:9958678. doi: 10.1155/2024/9958678.

229. Medic D, Bozic Cvijan B, Bajcetic M. Impact of Antibiotic Consumption on Antimicrobial Resistance to Invasive Hospital Pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jan 28;12(2):259. doi: 10.3390/antibiotics12020259.

230. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(9):2920–2925. doi:10.1128/AAC.46.9.2920-2925.2002.

231. Ramatla T, Nkhebenyane J, Lekota KE, Thekisoe O, Monyama M, Achilonu CC, Khasapane G. Global prevalence and antibiotic resistance profiles of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* reported from 2014 to 2024: a systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol*. 2025 Jul 21;16:1599070. doi: 10.3389/fmicb.2025.1599070.

232. Radford-Smith DE, Anthony DC. Vancomycin-Resistant *E. faecium*: Addressing Global and Clinical Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2025 May 19;14(5):522. doi: 10.3390/antibiotics14050522.

233. Pérez Jorge G, Rodrigues dos Santos Goes IC, Gontijo MTP. Les misérables: a Parallel Between Antimicrobial Resistance and COVID-19 in Underdeveloped and Developing Countries. *Current Infectious Disease Reports*. Springer; 2022. p. 175–186. doi:10.1007/s11908-022-00788-z.

234. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*. 2023 Apr 20;12(4):623. doi: 10.3390/pathogens12040623.

235. Mahjabin S, Rahman R, Munni UR, Mobin ME, Pyash AS, Shoshi HR. Bacterial profile and antibiotic resistance pattern of uropathogens isolated from patients with complicated urinary tract infections in a tertiary care hospital in Dhaka, Bangladesh. *BMC Infect Dis.* 2025 Dec 1;25(1). doi:10.1186/s12879-025-11941-z.
236. Drakul D, Joksimović B, Pejčić A V., Živković-Zarić R, Marić S, Mijović B, et al. Rising Prevalence of Multidrug-Resistant *Klebsiella* spp. in Urinary Tract Infections: A Study from Doboj Hospital. *Antibiotics.* 2025 Dec 1;14(12) :1234. doi:10.3390/antibiotics14121234
237. Savic P, Bukarica LG, Stevanovic P, Vitorovic T, Bukumiric Z, Vucicevic O, et al. Increased Antimicrobial Consumption, Isolation Rate, and Resistance Profiles of Multi-Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* During the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Healthcare Institution. *Antibiotics.* 2025 Sep 1;14(9) :871. doi:10.3390/antibiotics14090871.
238. Lazar DS, Nica M, Oprisan C, Vlasie M, Condurache IA, Florescu SA, et al. Emergence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Romanian Infectious Diseases Hospital. *Pathogens.* 2025 Sep 1;14(9):859. doi:10.3390/pathogens14090859.
239. Abu Lubad MA, Abu-Helalah MA, Al-Hajaia TS, Al-Hutaibat KA, Aqel AA, Alzoubi H. COVID-19 pandemic impact on antibiotics sensitivity of *E. coli* and *K. pneumoniae* from urine specimens: a retrospective study. *J Infect Dev Ctries.* 2023 Aug 1;17(8):1070–1075. doi:10.3855/jidc.17615.
240. Martínez EP, Verbon A, Schoffelen AF, Altorf-van der Kuil W, van Rosmalen J. Dynamic association of antimicrobial resistance in urinary isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* between primary care and hospital settings in the Netherlands (2008–2020): a population-based study. *Lancet Reg Health Eur.* 2025 Jan 3;50:101197. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101197.
241. Mareş C, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Muştescu R, Bulai CA, Ene CV, Geavlete PA, Geavlete BF, Jinga V. Update on Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance-A Retrospective Study in Females in Conjunction with Clinical Data. *Life (Basel).* 2024 Jan 9;14(1):106. doi: 10.3390/life14010106.
242. López-Sampedro I, Hernández-Chico I, Gómez-Vicente E, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Evolution of Antibiotic Resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Urine Cultures. *Arch Esp Urol.* 2023;76(3):203–14. doi:10.56434/j.arch.esp.urol.20237603.24.
243. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med.* 2020 Apr;132(3):234-250. doi: 10.1080/00325481.2019.1680052.
244. Kot B. Antibiotic Resistance among Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol.* 2019 Dec;68(4):403-415. doi: 10.33073/pjm-2019-048.

245. Yuan Q, Zhu W, Yuan Z, Zeng Q. Joint surveillance and correlation analysis of antimicrobial resistance and consumption of seven targeted bacteria, 2017–2023. *Sci Rep*. 2025 Dec 1;15(1). doi:10.1038/s41598-025-16957-8.
246. Radu VD, Costache RC, Onofrei P, Miron A, Bandac CA, Arseni D, et al. Urinary Tract Infections with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Urology Clinic—A Case-Control Study. *Antibiotics*. 2024 Jul 1;13(7). doi:10.3390/antibiotics13070583.
247. Hoang CQ, Nguyen HD, Vu HQ, Nguyen AT, Pham BT, Tran TL, et al. Emergence of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM) and *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) Production by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Southern Vietnam and Appropriate Methods of Detection: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 23;2019:9757625. doi:10.1155/2019/9757625.
248. Redgrave L, Sutton S, Webber M, Piddock L. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol*. 2014 Aug;22(8):438–445. doi: 10.1016/j.tim.2014.04.007.
249. Kao CY, Kuo PY, Lin CC, Cheng YY, Wang MC, Chen YC, et al. Molecular characterization of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates and their conjugative mcr-carrying plasmids. *J Infect Public Health*. 2024 Dec 1;17(12). doi:10.1016/j.jiph.2024.102588.
250. Gashaw Y, Asmare Z, Sisay A, Getachew E, Gedfie S, Ashagre A, Bitew G, Tigabie M, Reta MA. Prevalence of colistin resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* recovered from clinical samples in Africa: a systematic review and meta-analysis. *JAC Antimicrob Resist*. 2025 Jul 18;7(4): dlaf119. doi: 10.1093/jacamr/dlaf119.
251. Temoçin F, Kayhan ŞB, Şensoy L, Kuruoğlu T, Atilla A, Tanyel E. Urinary tract infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: monotherapy or combined therapy? *Pamukkale Medical Journal*. 2023 May 4;16(2):290–297. doi:10.31362/patd.1244480.
252. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 May 18;340:c2096. doi: 10.1136/bmj.c2096.
253. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005 Feb 12-18;365(9459):579-587. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17907-0.
254. WHO Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Geneva: World Health Organization; 2025.
255. de Souza Nunes LH, Ribeiro VST, Salviato RB, de Andrade AP, Suss PH, Vicenzi FJ, et al. Increasing community prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in urine is associated with increasing district-level antibiotic consumption. *FEMS Microbiol Lett*. 2024;371. doi:10.1093/femsle/fnae038.

256. Laffont-Lozes P, Salipante F, Loubet P, Dunyach-Remy C, Lavigne JP, Sotto A, et al. Correlation Between Antimicrobial Consumption and Resistance in *Klebsiella pneumoniae* During the COVID-19 Pandemic Using Dynamic Regression Models: A Quasi-Experimental Epidemiological Time-Series Study. *Antibiotics*. 2025 Oct 1;14(10). doi:10.3390/antibiotics14101020.
257. Bandac CA, Ristescu C, Onofrei P, Miftode IL, Radu R, Boiculese VL, et al. Assessment of Factors Contributing to Multidrug Resistance in Urinary Tract Infections: Focus on Carbapenem Resistance. *Antibiotics*. 2025 Sep 1;14(9). doi:10.3390/antibiotics14090918.
258. Liu Y, Song H, Wu Y, Liu L, Li N, Zhang M, et al. Influence of COVID-19 pandemic on the distribution and drug resistance of pathogens in patients with bloodstream infection. *Front Public Health*. 2025;13:1607801. doi:10.3389/fpubh.2025.1607801.
259. Parisini A, Boni S, Vacca EB, Bobbio N, Puente F Del, Feasi M, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Epidemiology of Antibiotic Resistance in an Intensive Care Unit (ICU): The Experience of a North-West Italian Center. *Antibiotics*. 2023 Aug 1;12(8). doi:10.3390/antibiotics12081278.
260. Akrami S, Montazeri EA, Saki M, Neisi N, Khedri R, Dini SA, et al. Bacterial profiles and their antibiotic resistance background in superinfections caused by multidrug-resistant bacteria among COVID-19 ICU patients from southwest Iran. *J Med Virol*. 2023 Jan 1;95(1). doi:10.1002/jmv.28403.
261. Conway Morris A, Kohler K, De Corte T, Ercole A, De Grooth HJ, Elbers PWG, et al. Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: a secondary analysis of the UNITE-COVID data set. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26(1). doi:10.1186/s13054-022-04108-8.
262. François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Jun 5;24(1):289. doi: 10.1186/s13054-020-03013-2.
263. Collins AS. Preventing Health Care–Associated Infections. In: Hughes RG, editor. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Apr. Chapter 41. PMID: 21328782.
264. Health workforce migration in the WHO European Region: country case studies from Albania, Armenia, Georgia, Ireland, Malta, Norway, Republic of Moldova, Romania and Tajikistan. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2025. Dostupno na: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2025-10839-50611-76542>. Pristupljeno 15.05.2026.
265. Peters A, Palomo R, Pittet D. The great nursing brain drain and its effects on patient safety. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Apr 30;9(1):57. doi: 10.1186/s13756-020-00719-4.

9. Prilozi

9.1. Prilog 1

Deset klinika sa najvećom upotrebom antibiotika za svaku godinu posmatranog perioda, rangiranih prema vrijednosti upotrebe u opadajućem redoslijedu.

2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Klinika za plućne bolesti	Klinika za infektivne bolesti	Klinika za infektivne bolesti	Klinika za infektivne bolesti	Klinika za infektivne bolesti	Klinika za infektivne bolesti	Klinika za unutrašnje bolesti	Klinika za unutrašnje bolesti	Klinika za unutrašnje bolesti	Klinika za unutrašnje bolesti
Klinika za unutrašnje bolesti	Klinika za plućne bolesti	Klinika za plućne bolesti	Klinika za unutrašnje bolesti	Klinika za unutrašnje bolesti	Klinika za plućne bolesti	Klinika za infektivne bolesti	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	Klinika za infektivne bolesti
Klinika za infektivne bolesti	Klinika za unutrašnje bolesti	Klinika za unutrašnje bolesti	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	Klinika za unutrašnje bolesti	Klinika za plućne bolesti	Klinika za infektivne bolesti	Klinika za infektivne bolesti	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju
Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	Klinika za ginekologiju i akušerstvo	Klinika za plućne bolesti	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju	Klinika za ginekologiju i akušerstvo	Klinika za ginekologiju i akušerstvo	Klinika za ginekologiju i akušerstvo
Klinika za ginekologiju i akušerstvo	Klinika za ginekologiju i akušerstvo	Klinika za ginekologiju i akušerstvo	Klinika za plućne bolesti	Klinika za ginekologiju i akušerstvo	Klinika za anesteziiju i intenzivno liječenje	Klinika za bolesti uha, grla i nosa	Klinika za plućne bolesti	Klinika za plućne bolesti	Klinika za plućne bolesti
Klinka za urologiju	Klinka za urologiju	Klinka za urologiju	Klinka za urologiju	Klinka za anesteziiju i intenzivno liječenje	Klinka za ginekologiju i akušerstvo	Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane	Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane	Klinika za anesteziiju i intenzivno liječenje	Klinka za anesteziiju i intenzivno liječenje
Klinka za kardiologiju	Klinka za ortopediju i traumatologiju	Klinka za ortopediju i traumatologiju	Klinka za ortopediju i traumatologiju	Klinka za urologiju	Klinka za ortopediju i traumatologiju	Klinika za ginekologiju i akušerstvo	Klinika za anesteziiju i intenzivno liječenje	Klinka za ortopediju i traumatologiju	Klinka za ortopediju i traumatologiju

2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Klinka za neurohirurgiju	Klinika za anesteziju i intenzivno liječenje	Klinka za neurohirurgiju	Klinka za neurohirurgiju	Klinka za ortopediju i traumatologiju	Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane	Klinika za anesteziju i intenzivno liječenje	Klinka za ortopediju i traumatologiju	Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane	Klinika za dječije bolesti
Klinka za ortopediju i traumatologiju	Klinika za dječije bolesti	Klinika za anesteziju i intenzivno liječenje	Klinka za kardiologiju	Klinka za neurohirurgiju	Klinka za neurohirurgiju	Klinka za vaskularnu hirurgiju	Klinka za neurohirurgiju	Klinka za urologiju	Klinka za urologiju
Klinika za anesteziju i intenzivno liječenje	Klinka za kardiologiju	Klinka za kardiologiju	Klinika za anesteziju i intenzivno liječenje	Klinka za vaskularnu hirurgiju	Klinika za bolesti uha, grla i nosa	Klinka za ortopediju i traumatologiju	Klinka za vaskularnu hirurgiju	Klinka za vaskularnu hirurgiju	Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane

9.2. Prilog 2

Lista skraćenih naziva i simbola

AMP	Antimikrobni peptidi
AMR	Antimikrobna rezistencija
AWaRe	Akronim od riječi <i>Access</i> , <i>Watch</i> i <i>Reserve</i>
BD	Bolesnički dan
BiH	Bosna i Hercegovina
CAESAR	Program za nadzor antimikrobne rezistencije centralne Azije i Evrope
CAP	Vanbolnički stečena pneumonija
COVID-19	Bolest izazvana koronavirusom
DDD	Definisana dnevna doza
DNK	Dezoksiribonukleinska kiselina
EARS-Net	Evropska mreža za nadzor antimikrobne rezistencije
ECDC	Evropski centar za kontrolu i prevenciju bolesti
EPS	Ekstracelularna polimerna matrica
ESAC-Net	Evropska mreža za nadzor nad primjenom antimikrobnih lijekova
ESBL	Beta-laktamaze proširenog spektra
ESCMID	Evropsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti
ESKAPE	Akronim od riječi <i>E. faecium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> i <i>Enterobacter</i>
EUCAST	Evropski komitet za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove
GLASS	Globalni sistem za nadzor antimikrobne rezistencije i upotrebe antibiotika
HAP	Bolnički stečena pneumonija
IDSA	Američko društvo za infektivne bolesti
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja
KIS	Klinički informacioni sistem
LMICs	Zemlje sa niskim i srednjim prihodima
LRS	Sistem sa ograničenim resursima
MDR	Multirezistentni
MRSA	Meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP	Proteini koji vezuju penicilin

r	<i>Pearson</i> -ov koeficijent korelacije
SAD	Sjedinjene Američke Države
SD	Standardna devijacija
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
UKC RS	Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
VAP	Ventilatorom-asocirana pneumonija
VRE	Vankomicin-rezistentan enterokok

10. Biografija

Vedrana (Dušan) Barišić rođena je 16.03.1988. godine u Rijeci, Republika Hrvatska. Osnovnu školu završila je u Čelincu, dok je srednju Medicinsku školu (smjer farmacija) završila u Banja Luci 2007. godine. Studije 1. ciklusa na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci završila je 2014. godine, te 2015. dobija Licencu za obavljanje profesionalne djelatnosti magistra farmacije izdatu od strane Farmaceutске komore Republike Srpske koja se obnavlja svakih pet godina. Specijalizaciju iz kliničke farmacije završila je 2022. godine na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, čime je dobila zvanje specijaliste kliničke farmacije. Studije 3. ciklusa Biomedicinskih nauka iz naučne oblasti Farmakokinetika i klinička farmacija upisala je 2021. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci.

Od 2015. do 2017. godine radila je kao magistar farmacije u JZU Apoteka „Maslačak Farm 2“, Banja Luka. Od novembra 2017. godine počinje sa radom u Kliničkoj apoteci Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske kao bolnički farmaceut, a od 2022. godine kao klinički farmaceut. Trenutno je zaposlena u Odjeljenju za kliničku farmaciju Kliničke apoteke Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske.

Bila je predavač po pozivu na međunarodnom simpozijumu “Racionalna upotreba antibiotika i antimikrobna rezistencija” 2025. godine. U dosadašnjem naučno-istraživačkom radu bila je autor i koautor u 8 radova štampanih u časopisima od međunarodnog značaja, od kojih 2 čine dio doktorske disertacije.

11. Izjave

11.1. Izjava 1

Изјава 1	Прилог 3.
ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ	
Изјављујем да је докторска дисертација/докторски умјетнички рад	
Наслов дисертације/рада „Uticaj bolničke upotrebe antibiotika na razvoj antimikrobne rezistencije”	
Наслов дисертације/рада на енглеском језику „The impact of Hospital Antibiotic Utilization on the Development of Antimicrobial Resistance”	
☒ резултат сопственог истраживачког/умјетничког рада,	
☒ да докторска дисертација/докторски умјетнички рад, у цјелини или у дијеловима, није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,	
☒ да су резултати коректно наведени и	
☒ да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.	
У Бањој Луци: 20.05.2026. godine	Потпис докторанда <u>Vedrana Barišić</u>

11.2. Izjava 2

Изјава 2

Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију/докторски умјетнички рад учини јавно доступним

Овлашћујем Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију/докторски умјетнички рад под насловом

„Uticaj bolničke upotrebe antibiotika na razvoj antimikrobne rezistencije”

која је моје ауторско дјело, учини јавно доступним.

Докторску дисертацију/докторски умјетнички рад са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију/докторски умјетнички рад похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (*Creative Commons*) за коју сам се одлучио/ла.

- ☒ 1. Ауторство
- ☐ 2. Ауторство – некомерцијално
- ☐ 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
- ☐ 4. Ауторство – некомерцијално – дијелити под истим условима
- ☐ 5. Ауторство – без прераде
- ☐ 6. Ауторство – дијелити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Бањој Луци: 20.05.2026. godine

Потпис докторанда

Vedrana Barišić

11.3. Izjava 3

Изјава 3

Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације/докторског умјетничког рада

Име и презиме аутора	Vedrana Barišić
Наслов дисертације/рада	„Uticaj bolničke upotrebe antibiotika na razvoj antimikrobne rezistencije”
Ментор	prof. dr Tijana Kovačević i doc. dr Ana Golić Jelić

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације/докторског умјетничког рада идентична електронској верзији коју сам предао/ла за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

У Бањој Луци: 20.05.2026. godine

Потпис докторанда

Vedrana Barišić

Article

A Retrospective Study of the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Utilization and Quality of Antibiotic Use in a Tertiary Care Teaching Hospital in Low-Resource Settings

Vedrana Barišić ^{1,2,*}, Tijana Kovačević ^{1,2}, Maja Travar ^{2,3}, Ana Golić Jelić ², Pedja Kovačević ², Dragana Milaković ¹ and Ranko Škrbić ^{2,4,5}

- ¹ Clinical Pharmacy Department, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina; tijana.kovacevic@kc-bl.com or tijana.kovacevic@med.unibl.org (T.K.); dragana.milakovic@kc-bl.com (D.M.)
 - ² Faculty of Medicine, University of Banja Luka, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina; maja.travar@med.unibl.org or maja.travar@kc-bl.com (M.T.); ana.golic@med.unibl.org (A.G.J.); pedja.kovacevic@med.unibl.org (P.K.); ranko.skrbic@med.unibl.org (R.Š.)
 - ³ Department of Clinical Microbiology, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina
 - ⁴ Academy of Sciences and Arts of the Republic of Srpska, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina
 - ⁵ Department of Pathologic Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119435, Russia
- * Correspondence: vedrana.barisic@med.unibl.org or vedrana.barisic@kc-bl.com



Academic Editor: Mehran Monchi

Received: 22 April 2025

Revised: 7 May 2025

Accepted: 21 May 2025

Published: 23 May 2025

Citation: Barišić, V.; Kovačević, T.; Travar, M.; Golić Jelić, A.; Kovačević, P.; Milaković, D.; Škrbić, R. A

Retrospective Study of the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Utilization and Quality of Antibiotic Use in a Tertiary Care Teaching Hospital in Low-Resource Settings. *Antibiotics* **2025**, *14*, 535. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14060535>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background/Objectives: Improper use of systemic antibiotics remains a significant concern in hospital settings, contributing to increased antimicrobial resistance and suboptimal clinical outcomes. The COVID-19 pandemic exacerbated this issue. This study aimed to evaluate long-term trends in antibiotic utilization in low-resource settings at a tertiary care teaching hospital, focusing specifically on the changes before, during, and after the COVID-19 pandemic. **Methods:** This retrospective observational study analyzed antibiotic utilization data from the University Clinical Centre of the Republic of Srpska over ten years (2015–2024). Antibiotic consumption was expressed in defined daily doses (DDD) per 100 bed-days, and compared across three periods: pre-COVID-19 (2015–2019), COVID-19 (2020–2022), and post-COVID-19 (2023–2024). Additionally, antibiotic use was categorized according to the WHO AWaRe classification. **Results:** Antibiotic utilization peaked during the COVID-19 period, with the highest rate observed in 2021 (91.5 DDD/100 bed-days), despite a decrease in hospital admissions. The most frequently used antibiotics were cephalosporins, penicillins, and metronidazole. A significant increase in the use of azithromycin, meropenem, piperacillin/tazobactam, vancomycin, and colistin was noted during the COVID-19 and post-COVID-19 periods ($p < 0.05$), along with a notable decline in penicillin use. Watch and Reserve antibiotic use rose significantly ($p < 0.05$), while Access group use fell from 67% to 49.2%. **Conclusions:** These findings underscore the lasting impact of the COVID-19 pandemic on antibiotic prescribing patterns and emphasize the urgent need for strengthened antimicrobial stewardship efforts to ensure rational antibiotic use and combat antimicrobial resistance.

Keywords: antibiotic utilization; defined daily dose (DDD); COVID-19; AWaRe classification; tertiary care hospital

1. Introduction

Improper use of systemic antibiotics is a major issue in hospitals. Avoiding unnecessary prescribing and ensuring proper administration of antibiotics can contribute to lowering antimicrobial resistance (AMR) and improving treatment outcomes [1]. Inappropriate antibiotic prescribing has been identified in 43.8% of patients and has been linked to increased AMR and adverse drug reactions [2]. The misuse of antibiotics, particularly in the early stages of the COVID-19 pandemic, raised concerns about overuse and the potential spread of multidrug-resistant bacteria [3]. AMR increases the risk of poor treatment outcomes, the transmission of infectious diseases, life-threatening complications, and mortality, making it a significant global public health threat [4]. Therefore, reports on antimicrobial consumption at both local and national levels are crucial. Ensuring the rational use of antibiotics is a fundamental aspect of effective infections management [5]. For this reason, monitoring antibiotic utilization within hospitals and healthcare systems is essential [6], particularly for an antimicrobial stewardship program (ASP) [7].

Hospital admission increases the risk of infections caused by hospital-acquired bacterial strains, as well as the transmission of multidrug-resistant strains, leading to increased antibiotic use, which makes the establishment of effective ASPs in intensive care units (ICUs) particularly challenging [8]. In ICUs, 70% of patients received at least one antibiotic either as prophylaxis or therapy, while 54% were either suspected of having or had a confirmed bacterial infection [9].

The appearance of coronavirus 2 (SARS-CoV-2), first identified in December 2019, has put a significant burden on healthcare systems across the globe. Clinical uncertainty in patients with coronavirus disease (COVID-19), along with the lack of effective antiviral treatments, were the main reasons for the extensive use of antibiotics during the early phase of the pandemic [10]. Studies have shown that more than 70% of hospitalized COVID-19 patients were treated with antibiotics primarily due to fear of bacterial co-infection [11]. However, a thorough data analysis revealed that only about 6% of those patients had microbiologically confirmed bacterial co-infection [12]. During the pandemic, the most frequently used antibiotics were those prescribed for community-acquired pneumonia, such as tetracyclines, macrolides, and cephalosporins [13]. Moreover, the use of carbapenems, categorized by the World Health Organization (WHO) as “Watch” antibiotics group, showed a notable rise [14]. Among critically ill patients, antibiotics from the “Watch” group were the most prescribed [8]. The highest antibiotic utilization rate was observed in COVID-19 patients with severe clinical manifestations, on a global average of 81% [6].

A meta-analysis of seven randomized studies assessing the effect of azithromycin on clinical outcomes in COVID-19 patients found that the drug did not reduce mortality rates or hospital stay duration, providing no benefit for these patients [15]. On the other hand, side effects like QT interval prolongation were noted in patients treated with azithromycin, especially when combined with hydroxychloroquine [16]. In general, antibiotics did not lead to better clinical outcomes for COVID-19 patients. In fact, it may have caused severe adverse reactions to individuals without bacterial infection, compared to those who did not receive antibiotics [17].

Bosnia and Herzegovina, a typical example of a low-resource setting (LRS), had restricted access to new therapeutic options for the treatment of the most severe forms of COVID-19 during the pandemic. The shortcomings of healthcare systems in LRS became highly visible during this time, and our country was no exception. In such circumstances, the irrational use of antibiotics became favored [18,19]. Although several studies have analyzed antibiotic utilization in primary care settings in the Republic of Srpska [20–22], one of the two constituent entities of Bosnia and Herzegovina, with an estimated population of approximately 1.4 million, to date, only one study has focused on antibiotic utilization in

a general hospital [23]. Given the scarcity of literature on antibiotic consumption in LRS, especially in the context of the COVID-19 pandemic, this study was initiated to address this knowledge gap.

The aim of this study was to analyze the antibiotic utilization in the tertiary teaching hospital over the past decade. The study specifically focused on the trends and quality assessment of annual antibiotic consumption before, during, and after the COVID-19 pandemic.

2. Results

The data presented in Figure 1 indicate a rising pattern of antibiotic consumption during the COVID-19 period, with the highest rate observed in 2021, reaching 91.5 defined daily doses (DDD) per 100 bed-days. Notably, 2021 also marked the peak in the number of hospitalized COVID-19 positive patients (7687).

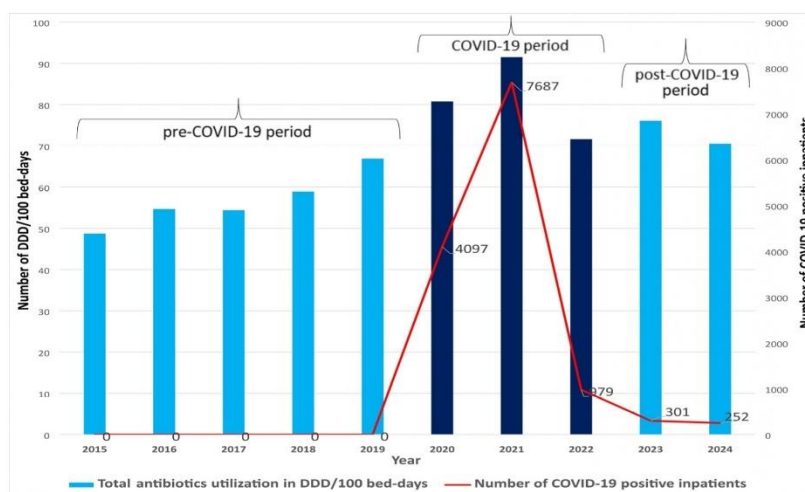


Figure 1. Ten-year trend of antibiotic utilization and number of COVID-19 positive patients at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska.

A reduction in both the number of hospital admissions and bed occupancy rate was observed during the COVID-19 period, while there was a concurrent increase in antibiotic consumption (Figure 2). The highest number of hospital admissions was recorded in the post-COVID-19 period, corresponding with a slight increase in the number of hospital beds and patient days during that time.

The most frequently used antibiotics during the entire study period were cephalosporins (34.5%), penicillin (11.6%), and nitroimidazole-metronidazole (10.5%). The usage of all antibiotic groups during all three study periods is shown in Table 1. A marked increase in the use of carbapenems and other antibiotics was observed during the COVID-19 period compared to the pre-COVID-19 era, with this upward trend continuing into the post-COVID-19 period. A similar pattern was observed in the overall consumption of antibiotics. The use of macrolides, primarily azithromycin, increased more than 2.5 times during the COVID-19 period, particularly in 2020. Although a gradual decline has been noted in the post-COVID-19 period, the azithromycin utilization level has not yet returned to pre-pandemic levels. Furthermore, a decline in penicillin use was evident, despite their status as the most frequently used antibiotic classes.

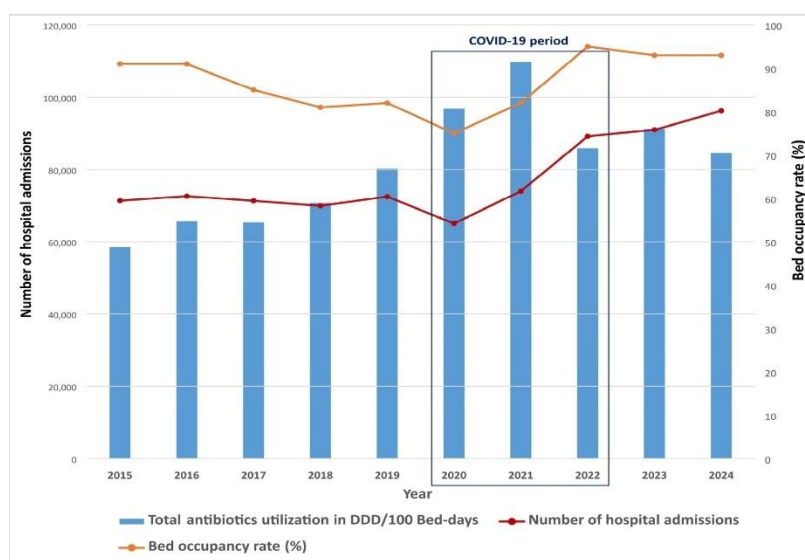


Figure 2. Total antibiotic utilization in relation to hospital admissions and bed occupancy rate.

Table 1. Antibiotic group utilization and its changes across study periods (COVID-19 vs. pre-COVID-19 period, post-COVID-19 vs. pre-COVID-19 period and post-COVID-19 vs. COVID-19 period).

	DDD/100 Bed-Days										% Change ¹		
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	COVID vs. Pre- ²	Post- vs. Pre- ²	Post- vs. COVID ²
Cephalosporins	15.6	15.7	18.6	19.9	28.2	23.2	31.4	26.0	27.7	26.3	74.5	72.8	−1.0
Carbapenems	1.2	1.7	1.8	2.5	2.8	5.6	8.4	5.0	5.7	6.1	390.5	313.9	−15.6
Penicillin	8.3	9.9	7.4	9.7	5.3	9.9	8.6	6.3	7.0	6.0	1.6	−28.5	−29.7
Tetracyclines	3.0	3.5	3.2	2.5	2.3	4.4	5.7	1.6	1.7	1.5	55.7	−50.4	−68.1
Quinolones	6.5	6.7	6.1	5.8	5.6	6.7	8.9	6.0	6.7	6.0	18.3	−3.3	−18.2
Aminoglycosides	5.3	5.6	5.5	6.1	6.4	6.6	6.8	6.7	7.2	5.9	23.0	20.1	−2.3
Macrolides	2.0	2.5	2.2	2.8	4.4	9.8	6.6	3.9	2.8	3.8	265.5	47.6	−59.6
Sulfonamides	1.6	1.6	1.4	1.4	1.6	0.9	0.8	1.2	1.4	0.5	−47.7	−39.7	15.3
Lincosamides	0.5	0.4	0.8	0.9	0.4	0.6	1.3	1.1	1.0	0.9	110.5	108.5	−1.0
Nitroimidazole-metronidazole	3.9	6.0	6.0	5.7	8.0	8.2	5.7	8.9	9.9	8.7	40.3	87.5	33.7
Other antibiotics	0.9	1.2	1.3	1.5	1.8	4.9	7.3	5.0	4.9	4.8	485.3	365.9	−20.4
Total	48.7	54.7	54.4	58.9	66.9	80.7	91.5	71.6	76.1	70.5	66.6	41.8	−14.9

¹ Percentage of change; ² 2015–2016: pre-COVID-19 period, 2020–2021: COVID-19 period, 2023–2024: post-COVID-19 period; Other antibiotics: fosfomycin, chloramphenicol, colistin, linezolid, teicoplanin and vancomycin.

Compared to the pre-COVID-19 period, the median antibiotic utilization, expressed in DDD per 100 bed-days, showed a significant increase during both the COVID-19 period (80.7 vs. 54.7; $p < 0.05$) and the post-COVID-19 period (73.3 vs. 54.7; $p < 0.05$). Additionally, a comparison of median values among the WHO Access, Watch and Reserve (AWaRe) antibiotic groups revealed a statistically significant rise in the use of both Watch ($p < 0.05$) and Reserve ($p < 0.05$) antibiotics. Statistical analysis across the study periods further indicated a significant increase in the consumption of meropenem ($p = 0.032$), piperacillin/tazobactam ($p = 0.028$), vancomycin ($p = 0.028$), and colistin ($p = 0.022$). A comparison of the median azithromycin use during the COVID-19 period (6.5) versus pre-COVID-19 period (2.2) yielded a borderline significant p -value of 0.053. However, the difference in use of the

macrolide antibiotic group did not reach statistical significance, largely due to the decline in hospital use of azithromycin during the post-COVID-19 period (Table 2).

Table 2. Changes in overall hospital antibiotic utilization, from 2015 to 2024 (2015–2019: pre-COVID-19 period; 2020–2022: COVID-19 period; 2023–2024: post-COVID-19 period).

	Pre-COVID-19 Period, Median (IQR)	COVID-19 Period, Median (IQR)	Post-COVID-19 Period, Median (IQR)	<i>p</i> -Value ¹
Access	38.5 (3.3)	44.6 (0)	36.1 (0)	0.291
Watch	16.2 (8.2)	32.9 (0)	35.2 (0)	0.032
Reserve	0.2 (0.3)	2.2 (0)	2 (0)	0.032
Total DDD/100 bed-days	54.7 (11.4)	80.7 (0)	73.3 (0)	0.028
Cephalosporins	18.6 (8.5)	26 (0)	27 (0)	0.203
Cefepime	0.3 (0.2)	1.0 (0)	0.6 (0)	0.057
Ceftriaxone	7.7 (6.9)	18.4 (0)	19.3 (0)	0.051
Carbapenems	1.8 (1.2)	5.6 (0)	5.9 (0)	0.032
Meropenem	1.3 (0.9)	4.8 (0)	4.8 (0)	0.032
Penicillin	8.3 (3.4)	8.6 (0)	6.5 (0)	0.422
Amoxicillin	2.5 (1.4)	2.0 (0)	1.9 (0)	0.280
Piperacillin/tazobactam	0.2 (0.2)	0.9 (0)	0.8 (0)	0.028
Tetracyclines	3.0 (0.9)	4.4 (0)	1.6 (0)	0.170
Quinolones	6.1 (0.8)	6.7 (0)	6.4 (0)	0.391
Aminoglycosides	5.6 (0.9)	6.7 (0)	6.5 (0)	0.085
Macrolides	2.5 (1.5)	6.6 (0)	3.3 (0)	0.072
Azithromycin	2.2 (1.5)	6.5 (0)		0.053
Sulfonamides	1.6 (0.2)	0.9 (0)	0.9 (0)	0.055
Lincosamides	0.5 (0.4)	1.1 (0)	0.9 (0)	0.136
Nitroimidazole-metronidazole	6.0 (2.2)	8.2 (0)	9.3 (0)	0.088
Other	1.3 (0.6)	5.0 (0)	4.8 (0)	0.028
Vancomycin	1.1 (0.2)	2.9 (0)	2.7 (0)	0.028
Colistin	0.2 (0.3)	1.5 (0)	1.1 (0)	0.022

¹ Kruskal–Wallis test; IQR—interquartile range.

The proportion of antibiotics from the Access group used in hospitals decreased from 67% in the pre-COVID-19 period to 49.2% in the post-COVID-19 period. Conversely, the utilization of Watch and Reserve antibiotics increased from 32.6% and 0.4% in the pre-COVID-19 period to 48% and 2.8% in the post-COVID-19 period, respectively. The percentage changes in the use of AWaRe antibiotics across the study periods are presented in Table 3.

Table 3. World Health Organization AWaRe antibiotic utilization and rate of change across study periods (COVID-19 vs. pre-COVID-19 period, post-COVID-19 vs. pre-COVID-19 period, and post-COVID-19 vs. COVID-19 period).

	N (%)			% Change ¹		
	Pre-COVID-19 Period (2015–2019)	COVID-19 Period (2020–2022)	Post-COVID-19 Period (2023–2024)	COVID vs. Pre- ²	Post- vs. Pre- ²	Post- vs. COVID ²
Access	190 (67)	130.3 (53.5)	72.1 (49.2)	28.1	−1.6	−23.1
Watch	92.4 (32.6)	106.3 (43.6)	70.4 (48.0)	145.2	135.0	−4.2
Reserve	1.1 (0.4)	7.1 (2.9)	4.1 (2.8)	3356.9	2781.5	−16.6

¹ Percentage of change; ² 2015–2016: pre-COVID-19 period, 2020–2021: COVID-19 period, 2023–2024: post-COVID-19 period.

3. Discussion

The main finding of this study is that a marked increase in antibiotic consumption was observed during the COVID-19 period, with the highest utilization recorded in 2021, the

second year of the pandemic, which coincided with the peak in the number of hospitalized COVID-19-positive patients. Moreover, the results clearly showed that the upward trend in antibiotic use was already present before the pandemic and continued in the post-pandemic period, indicating a persistent pattern beyond the direct impact of COVID-19.

Although data from similar studies conducted in LRS are scarce, a multicenter study from Iran, also an LRS, reported an average antibiotic consumption of 121.6 DDD per 100 bed-days during the first six months of the pandemic [24]. Considering that this result emerged from a multicenter analysis where antibiotic use was notably lower compared to our hospital, it may suggest a greater impact of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption in LRS. Contributing factors likely include limited resources, underdeveloped surveillance systems, and the absence of fully established antimicrobial stewardship programs, all of which may have further promoted irrational antibiotic use.

A study conducted in well-developed healthcare systems reported the highest antibiotic consumption at the end of 2020, corresponding to the second wave of the pandemic, although the majority of patients had already received antibiotic therapy during the first wave [25]. Similarly, Henig et al. documented a significantly elevated use of antibiotics during the first wave of the pandemic, particularly between March and mid-April 2020 [10].

During the COVID-19 period, the median antibiotic consumption in our hospital was 80.7 DDD per 100 bed-days, representing a significant increase compared to the pre-pandemic period, where the median usage was 54.7 DDD per 100 bed-days. This finding aligns with the results reported by Abelenda-Alonso et al., who demonstrated that the COVID-19 pandemic led to a substantial rise in overall antibiotic use when compared to 2019 levels [26]. However, contrasting evidence exists; for example, one study analyzing antibiotic consumption from 2015 to 2021 did not observe a statistically significant difference in antibiotic use during the pandemic years (2020–2021) compared to the preceding five-year period [27]. Nonetheless, other reports support our findings, even though they originate from countries with well-developed healthcare systems. A study from Italy, for instance, confirmed increased antibiotic utilization across hospitals during the COVID-19 pandemic [28], further corroborating the widespread impact of the pandemic on antimicrobial prescribing practices.

The rate of antibiotic utilization during the post-COVID-19 period in our study did not return to pre-pandemic levels, although a modest decline was observed compared to the peak during the pandemic. Data on antibiotic consumption trends beyond 2022 remain scarce, particularly in LRS. However, a study by Bellanti et al. [29] reported that antibiotic use in internal medicine wards remained elevated in the post-pandemic period (May to December 2023), with only a slight reduction compared to levels observed during the pandemic. Additionally, the study highlighted that during the COVID-19 pandemic, antibiotic therapy was characterized by prolonged duration and increased costs, both of which persisted even after the pandemic had ended. These findings suggest that the pandemic may have had a lasting impact on prescribing practices and antibiotic stewardship efforts.

The observed reduction in both hospital admissions and bed occupancy rate during the COVID-19 period emphasizes even more the increase in antibiotic consumption during that time. Despite the lower number of hospitalized patients, antibiotic use remained markedly high. In contrast, the post-COVID-19 period was characterized by an increase in hospital admissions, accompanied by a slight rise in bed availability and total patient-days. These dynamics highlight a shift in healthcare system activity and underscore the need for targeted antimicrobial stewardship interventions to address persistently elevated antibiotic utilization beyond the pandemic period.

Given that the risk of AMR escalates with each additional day of antibiotic exposure in both community-acquired and hospital-onset infections [30], it is reasonable to assume

that the inappropriate overuse of antibiotics during and after the COVID-19 pandemic may have contributed to shifts in bacterial resistance patterns, as demonstrated in previous studies [31,32]. Furthermore, the increase in hospital admissions observed in the post-pandemic period may have facilitated a rise in healthcare-associated infections and the transmission of multidrug-resistant organisms, thereby driving further antimicrobial consumption [33]. In addition, findings by Calderón-Parra et al. highlighted that patients treated with antibiotics were significantly more likely to experience adverse drug reactions compared to those who did not receive such therapies [2], reinforcing the need for prudent antimicrobial prescribing practices.

Additionally, the Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report highlighted that increases in total antibiotic consumption were more commonly observed in low- and middle-income countries [34]. These results should be interpreted with caution, as some countries classified by the World Bank as high-income countries, in terms of healthcare systems, exhibited characteristics of LRS, particularly during the pandemic [35]. One of the key challenges contributing to this trend is the limited availability of cost-effective clinical and biological markers capable of reliably distinguishing between viral and bacterial infections [36]. In such settings, the absence of rapid and accessible diagnostic tools often leads to empirical antibiotic prescribing, which may not always be justified and can further accelerate the development of AMR.

A notable increase in the use of carbapenems, particularly meropenem, as well as vancomycin, piperacillin/tazobactam, and colistin, was observed during the COVID-19 period, followed by a modest decline in the post-COVID-19 period. These findings align with previous reports indicating elevated consumption of carbapenems, piperacillin/tazobactam, and vancomycin in hospital settings during the pandemic [11,28,37]. In addition, a substantial rise in the use of azithromycin was documented during the COVID-19 period compared to other study periods. As anticipated, this pattern mirrors global trends reported in various studies [37–39]. The initial endorsement of azithromycin, often in combination with hydroxychloroquine, as a potential therapeutic option for COVID-19 patients likely contributed to its increased use [40]. However, this therapeutic approach was later dismissed due to a lack of clinical efficacy, both as monotherapy and in combination with hydroxychloroquine [41,42]. Furthermore, a meta-analysis of randomized clinical trials highlighted concerns regarding the safety profile of azithromycin, particularly the risk of QT interval prolongation and arrhythmias [15]. Conversely, although the use of piperacillin/tazobactam significantly increased, a downward trend in the total use of penicillins was observed, consistent with findings from other investigations [38,39]. In contrast to our results, Meschiari et al. reported no significant differences in carbapenem and macrolide use during the COVID-19 period (March 2020–November 2021) compared to the pre-pandemic years (January 2015–February 2020) [27].

Our findings revealed notable shifts in antibiotic utilization across the WHO AWaRe categories. Specifically, the use of Watch group antibiotics, such as meropenem, piperacillin/tazobactam and vancomycin, and Reserve group antibiotics, such as colistin, increased significantly during the COVID-19 period. The increased consumption of antibiotics such as colistin is closely linked to the high incidence of intra-hospital infections, particularly those caused by *Acinetobacter baumannii*, which is tightly associated with overcrowding in intensive care units. This issue was especially pronounced in LRS, where the mortality rate for the most severe forms of COVID-19 was also the highest [43,44]. Moreover, the use of Watch group antibiotics continued to rise even in the post-COVID-19 period. In contrast, the proportion of antibiotics from the Access group declined to 49.2% in the post-pandemic period, which deviates from the WHO's recommendation that at least 60% of total antibiotic consumption should derive from the Access group [45]. During the

pre-COVID-19 period, the use of Access antibiotics accounted for 67% of total antibiotic utilization, in alignment with WHO targets; however, this proportion declined by nearly 20% over time. Similar trends were documented in other countries participating in the GLASS surveillance system, where increased use of Watch and Reserve antibiotics was reported [34]. Indeed, several studies have confirmed that Watch antibiotics constituted the most commonly used group during the COVID-19 period [25,39,46]. Supporting this trend, the most recent report from the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) for 2023 found that the median consumption of Reserve antibiotics was significantly higher in 2023 compared to 2019. An overall rise in the use of broad-spectrum antibiotics was also documented [47].

This study has several limitations. Firstly, its retrospective design limited our ability to stratify antibiotic consumption between COVID-19 positive and negative patients, as patient-level diagnostic data were not available for retrospective collection. Given that COVID-19 patients were generally younger and had fewer comorbidities compared to non-COVID-19 patients [8], this may have influenced antibiotic utilization trends across the study periods. Secondly, data on the clinical indication for antibiotic use, duration of therapy, and potential adverse drug reactions could not be retrieved retrospectively, which may have affected the accuracy of DDD estimates—particularly in intensive care settings where dosing strategies can differ. Lastly, as this was a single-center study, the generalizability of the findings to other institutions within the country or region may be limited. Future research should aim to evaluate the association between antibiotic consumption patterns and the development of AMR within the hospital setting.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design and Data Collection

This retrospective observational study was conducted at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska (UCC RS), the leading referral healthcare institution in the Republic of Srpska. Annual data of the utilization of antibacterials for systemic use (ATC group J01) from all wards of this university-affiliated, tertiary care teaching hospital were obtained from the Clinical Information System (KIS, Računari d.o.o. Banja Luka, Bosnia and Herzegovina 2011, version 1) for a ten-year period (January 2015 to December 2024). The collected data included the generic name of the antibiotic, ATC code, dosage form, total amount used, and unit of measurement.

The following wards were included in these analysis: Breast Surgery, Medical ICU, Surgical ICU, Otorhinolaryngology, Pediatrics, Pediatric Surgery, Obstetrics and Gynecology, Hematology, Infectious Diseases, Cardiac Surgery, Cardiology, Dermatovenereology, Neurosurgery, Neurology, Oncology, Abdominal Surgery, Orthopedics and Traumatology, Ophthalmology, Plastic and Reconstructive Surgery, Pulmonology, Psychiatry, Thoracic Surgery, Internal Medicine, Urology, Vascular Surgery, Maxillofacial Surgery, and Emergency Medicine.

In the 28-bed medical ICU, approximately 700 patients were hospitalized annually during the pre-COVID-19 period, with an estimated mortality rate of 20%. During the COVID-19 period, this unit exclusively treated COVID-19-positive patients, with the annual number of hospitalizations increasing to approximately 1200 and an estimated mortality rate rising to 50%. In the post-COVID-19 period, both the number of hospitalized patients and the mortality rate returned to pre-pandemic levels. During the pre- and post-COVID-19 periods, around 70% of patients required mechanical ventilation, of which approximately 80% were on invasive mechanical ventilation, and the remainder received noninvasive ventilation. During the COVID-19 period, over 90% of patients required mechanical ventilation.

The study was approved by the Ethics Committee of the UCC RS (approval no. 01-19-120-2/25) and Ethics Committee for human and biological material research of the Faculty of Medicine, University of Banja Luka (approval no. 18/4. 67/25).

4.2. Antibiotic Utilization

The total annual consumption of each antibiotic was first converted into grams and then translated into DDD in accordance with the WHO guidelines. All DDDs were calculated using the 2025 version of the ATC/DDD index [48]. To express aggregate utilization, total DDDs were normalized per 100 bed-days [49,50]. A bed-day was defined as one calendar day during which a patient occupied a hospital bed and remained overnight [51]. During the study period, the number of hospital beds gradually increased from 1153 beds between 2015 and 2017 to 1198 beds between 2018 and 2022, and finally to 1289 beds in 2023 and 2024.

Annual antibiotic utilization data over a three year period (2020–2022), defined as the COVID-19 period, were used to assess the impact of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption. The pre-COVID-19 period included the years 2015–2019, while the post-COVID-19 period covered 2023–2024. Antibiotic utilization was compared across these three time periods. Additionally, the number of hospitalized patients over the years was reported, along with the number of confirmed COVID-19-positive patients starting from 2020. In our country, the first confirmed case of COVID-19 occurred in early March 2020 [52].

Since the aforementioned periods are not of equal duration, three two-year intervals were selected to enable a more balanced evaluation of percentage changes in antibiotic utilization: 2015–2016 (pre-COVID-19 period), 2020–2021 (COVID-19 period), and 2023–2024 (post-COVID-19 period) to ensure comparability and minimize bias in trend analysis.

Furthermore, antibiotics were classified into three categories based on the WHO's AwaRe classification [44] and usage trends within these categories were compared across all years and study periods.

4.3. Statistical Analyses

The data were recorded and analyzed using Microsoft® Excel® Version 2013 and IBM® SPSS® Statistics Version 26.0. For continuous variables that did not follow a normal distribution, results were presented as the median number with interquartile range (IQR). Categorical variables were expressed as absolute numbers or percentages. Changes in the utilization rate of antibiotic groups between the study periods were reported as percentages. The Kruskal–Wallis test was used to compare the continuous variables between years and periods. The *p*-value of <0.05 was considered statistically significant, with a 95% confidence interval.

5. Conclusions

This study clearly demonstrates a steady increase in antibiotic consumption over ten years, with a peak observed during the COVID-19 pandemic and persistently elevated use in the post-pandemic period. Such a pattern of increased antibiotic use—or misuse—is a well-recognized characteristic of LRS. The rise in broad-spectrum antibiotics from the WHO Watch and Reserve groups is particularly concerning due to its potential to drive AMR. Rational prescribing of antimicrobials is essential to preserve their efficacy and limit resistance. Strengthening antimicrobial stewardship—through local guidelines, appropriate antibiotic selection, timely de-escalation, and regular monitoring—is crucial, particularly in LRS. Future studies should evaluate the long-term impact of pandemic-related antibiotic use and assess the effectiveness of stewardship interventions in these environments.

Author Contributions: Conceptualization, all authors; Formal analysis, V.B.; Investigation, V.B.; Methodology, V.B., T.K. and R.Š.; Project administration, V.B., T.K. and R.Š.; Resources, V.B. and T.K.; Software, V.B. and T.K.; Supervision, T.K., M.T., A.G.J., P.K. and R.Š.; Validation, M.T., A.G.J., P.K. and D.M.; Visualization, V.B. and D.M.; Writing—original draft, V.B.; Writing—review and editing, T.K., A.G.J., P.K. and R.Š. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the UCC RS (approval no. 01-19-120-2/25; date: 18 March 2025) and Ethics Committee for human and biological material research of the Faculty of Medicine (approval no. 18/4. 67/25).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Gagliotti, C.; Ricchizzi, E.; Buttazzi, R.; Tumietto, F.; Resi, D.; Moro, M.L. Hospital statistics for antibiotics: Defined versus prescribed daily dose. *Infection* **2014**, *42*, 869–873. [CrossRef] [PubMed]
2. Calderón-Parra, J.; Muño-Míguez, A.; Bendala-Estrada, A.D.; Ramos-Martínez, A.; Muñoz-Rubio, E.; Carracedo, E.F.; Montes, J.T.; Rubio-Rivas, M.; Arnalich-Fernandez, F.; Pérez, J.L.B.; et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0251340. [CrossRef] [PubMed]
3. Sibani, M.; Canziani, L.M.; Tonolli, C.; Armellini, M.; Carrara, E.; Mazzaferri, F.; Conti, M.; SAVE Working Group; Mazzariol, A.; Micheletto, C.; et al. Antimicrobial Stewardship in COVID-19 Patients: Those Who Sow Will Reap Even through Hard Times. *Antibiotics* **2023**, *12*, 1009. [CrossRef]
4. Robertson, J.; Vlahović-Palčevski, V.; Iwamoto, K.; Högberg, L.D.; Godman, B.; Monnet, D.L.; Garner, S.; Weist, K.; ESAC-Net Study Group; WHO Europe AMC Network Study Group. Variations in the Consumption of Antimicrobial Medicines in the European Region, 2014–2018: Findings and Implications from ESAC-Net and WHO Europe. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 639207.
5. Vallès, J.; Fernández, S.; Cortés, E.; Morón, A.; Fondevilla, E.; Oliva, J.C.; Diaz, E. Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit. *Med. Intensiv.* **2020**, *44*, 294–300. [CrossRef]
6. Grau, S.; Bou, G.; Fondevilla, E.; Nicolás, J.; Rodríguez-Maresca, M.; Martínez-Martínez, L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2013**, *31* (Suppl. S4), 16–24. [CrossRef]
7. Dellit, T.H.; Owens, R.C.; McGowan, J.E., Jr.; Gerding, D.N.; Weinstein, R.A.; Burke, J.P.; Huskins, W.C.; Paterson, D.L.; Fishman, N.O.; Carpenter, C.F.; et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, *44*, 159–177.
8. Nunes, P.H.C.; Moreira, J.P.d.L.; Thompson, A.d.F.; Machado, T.L.d.S.; Cerbino-Neto, J.; Bozza, F.A. Antibiotic Consumption and Deviation of Prescribed Daily Dose from the Defined Daily Dose in Critical Care Patients: A Point-Prevalence Study. *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*, 913568. [CrossRef]
9. Vincent, J.-L.; Sakr, Y.; Singer, M.; Martin-Loeches, I.; Machado, F.R.; Marshall, J.C.; Finfer, S.; Pelosi, P.; Brazzi, L.; Aditiansih, D.; et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* **2020**, *323*, 1478–1487. [CrossRef]
10. Henig, O.; Kehat, O.; Meijer, S.E.; Chikly, A.; Weiss-Meilik, A.; Egoz, E.; Ben-Ami, R.; Paran, Y. Antibiotic Use during the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Hospital with an Ongoing Antibiotic Stewardship Program. *Antibiotics* **2021**, *10*, 1056. [CrossRef]
11. Langford, B.J.; So, M.; Raybardhan, S.; Leung, V.; Soucy, J.R.; Westwood, D.; Daneman, N.; MacFadden, D.R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: Rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2021**, *27*, 520–531. [CrossRef]
12. Lansbury, L.; Lim, B.; Baskaran, V.; Lim, W.S. Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* **2020**, *81*, 266–275. [CrossRef]
13. Rose, A.N.; Baggs, J.; Wolford, H.; Neuhauser, M.M.; Srinivasan, A.; Gundlapalli, A.V.; Reddy, S.; Kompaniyets, L.; Pennington, A.F.; Grigg, C.; et al. Trends in Antibiotic Use in United States Hospitals During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Open Forum Infect. Dis.* **2021**, *8*, ofab236. [CrossRef]

14. Sulis, G.; Sayood, S.; Katukoori, S.; Bollam, N.; George, I.; Yaeger, L.H.; Chavez, M.A.; Tetteh, E.; Yarrabelli, S.; Pulcini, C.; et al. Exposure to World Health Organization's AWaRe antibiotics and isolation of multidrug resistant bacteria: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2022**, *28*, 1193–1202. [\[CrossRef\]](#)
15. Kamel, A.M.; Monem, M.S.A.; Sharaf, N.A.; Magdy, N.; Farid, S.F. Efficacy and safety of azithromycin in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev. Med. Virol.* **2022**, *32*, e2258. [\[CrossRef\]](#)
16. Rosenberg, E.S.; Dufort, E.M.; Udo, T.; Wilberschied, L.A.; Kumar, J.; Tesoriero, J.; Weinberg, P.; Kirkwood, J.; Muse, A.; DeHovitz, J.; et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA* **2020**, *323*, 2493–2502. [\[CrossRef\]](#)
17. WHO News. WHO Reports Widespread Overuse of Antibiotics in Patients Hospitalized with COVID-19. 2025. Available online: <https://www.who.int/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients--hospitalized-with-covid-19> (accessed on 20 March 2025).
18. Walia, K.; Mendelson, M.; Kang, G.; Venkatasubramanian, R.; Sinha, R.; Vijay, S.; Veeraraghavan, B.; Basnyat, B.; Rodrigues, C.; Bansal, N.; et al. How can lessons from the COVID-19 pandemic enhance antimicrobial resistance surveillance and stewardship? *Lancet Infect. Dis.* **2023**, *23*, e301–e309. [\[CrossRef\]](#)
19. Smith, L.; Karaba, S.M.; Amoah, J.; Jones, G.; Avery, R.K.; Dzintars, K.; Helsel, T.; Cosgrove, S.E.; Fabre, V. Hospital-acquired infections among adult patients admitted for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2022**, *43*, 1054–1057. [\[CrossRef\]](#)
20. Bojanić, L.; Marković-Peković, V.; Škrbić, R.; Stojaković, N.; Đermanović, M.; Bojanić, J.; Fürst, J.; Kurdi, A.B.; Godman, B. Recent Initiatives in the Republic of Srpska to Enhance Appropriate Use of Antibiotics in Ambulatory Care; Their Influence and Implications. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 442. [\[CrossRef\]](#)
21. Sokolović, D.; Drakul, D.; Joksimović, B.; Lalović, N.; Avram, N.; Milić, M.; Nogo-Živanović, D.; Mijović, B. Consumption of Antibiotics in Primary Care Setting before and during COVID-19 Pandemic in Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1319. [\[CrossRef\]](#)
22. Bednarčuk, N.; Jelić, A.G.; Šatara, S.S.; Stojaković, N.; Peković, V.M.; Stojiljković, M.P.; Popović, N.; Škrbić, R. Antibiotic Utilization during COVID-19: Are We Over-Prescribing? *Antibiotics* **2023**, *12*, 308. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Sokolović, D.; Drakul, D.; Vujić-Aleksić, V.; Joksimović, B.; Marić, S.; Nežić, L. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in the SARS-CoV-2 pandemic: A single-center experience. *Front. Pharmacol.* **2023**, *14*, 1067973. [\[CrossRef\]](#)
24. Salehi, M.; Khalili, H.; Seifi, A.; Davoudi, H.; Darazam, I.A.; Jahangard-Rafsanjani, Z.; Mohammadnejad, E.; Heydari, B.; Siahkaly, S.J.M.; Tabarsi, P.; et al. Antibiotic use during the first 6 months of COVID-19 pandemic in Iran: A large-scale multi-centre study. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2022**, *47*, 2140–2151. [\[CrossRef\]](#)
25. Durà-Miralles, X.; Abellenda-Alonso, G.; Bergas, A.; Laporte-Amargós, J.; Sastre-Escolà, E.; Padullés, A.; Carratalà, J.; Gudiol, C. An Ocean between the Waves: Trends in Antimicrobial Consumption in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antibiotics* **2024**, *13*, 55. [\[CrossRef\]](#)
26. Abellenda-Alonso, G.; Padullés, A.; Rombauts, A.; Gudiol, C.; Pujol, M.; Alvarez-Pouso, C.; Jodar, R.; Carratalà, J. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2020**, *41*, 1371–1372. [\[CrossRef\]](#)
27. Meschieri, M.; Onorato, L.; Bacca, E.; Orlando, G.; Menozzi, M.; Franceschini, E.; Bedini, A.; Cervo, A.; Santoro, A.; Sarti, M.; et al. Long-Term Impact of the COVID-19 Pandemic on In-Hospital Antibiotic Consumption and Antibiotic Resistance: A Time Series Analysis (2015–2021). *Antibiotics* **2022**, *11*, 826. [\[CrossRef\]](#)
28. Perrella, A.; Fortinguerra, F.; Pierantozzi, A.; Capoluongo, N.; Carannante, N.; Vecchio, A.L.; Bernardi, F.F.; Trotta, F.; Cangini, A. Hospital Antibiotic Use during COVID-19 Pandemic in Italy. *Antibiotics* **2023**, *12*, 168. [\[CrossRef\]](#)
29. Bellanti, F.; Buglio, A.L.; Ricci, A.; Aquilino, A.; Labbate, A.; Vendemiale, G. In-hospital use of antibiotics in internal medicine: A cross-sectional study before, during and after the COVID-19 pandemic in a COVID-19-free ward. *J. Infect. Public Health* **2024**, *17*, 102490. [\[CrossRef\]](#)
30. Bauer, K.A.; Puzniak, L.A.; Yu, K.C.; Klinker, K.P.; A Watts, J.; Moise, P.A.; Finelli, L.; Ai, C.; Gupta, V. A Multicenter Comparison of Prevalence and Predictors of Antimicrobial Resistance in Hospitalized Patients Before and During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. *Open Forum Infect. Dis.* **2022**, *9*, ofac537. [\[CrossRef\]](#)
31. Benmerzoug, I.; Al-Zammar, S.A.; Al-Shammari, M.M.; Alsaif, S.; Alhaidan, T.M.; Aljofan, M. Practices of patients consuming antibiotics and knowledge about antibiotic resistance in Hail region-Saudi Arabia. *Future Sci. OA* **2019**, *5*, FSO420. [\[CrossRef\]](#)
32. Getahun, H.; Smith, I.; Trivedi, K.; Paulin, S.; Balkhy, H.H. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull. World Health Organ.* **2020**, *98*, 442–442A. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Saleem, Z.; Godman, B.; Hassali, M.A.; Hashmi, F.K.; Azhar, F.; Rehman, I.U. Point prevalence surveys of health-care-associated infections: A systematic review. *Pathog. Glob. Health* **2019**, *113*, 191–205. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Tomczyk, S.; Taylor, A.; Brown, A.; de Kraker, M.E.A.; El-Saed, A.; Alshamrani, M.; Hendriksen, R.S.; Jacob, M.; Löfmark, S.; Perovic, O.; et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance, prevention and control of antimicrobial resistance: A global survey. *J. Antimicrob. Chemother.* **2021**, *76*, 3045–3058. [\[CrossRef\]](#)

35. Kovacevic, P. Can the terms “low resource setting” and “low-income country” be used interchangeably in the context of intensive care medicine? *Intensive Care Med.* **2023**, *49*, 1274–1275. [CrossRef]
36. Lucien, M.A.B.; Canarie, M.F.; Kilgore, P.E.; Jean-Denis, G.; Fénélon, N.; Pierre, M.; Cerpa, M.; Joseph, G.A.; Maki, G.; Zervos, M.J.; et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int. J. Infect. Dis.* **2021**, *104*, 250–254. [CrossRef]
37. Mustafa, Z.U.; Salman, M.; Aldeyab, M.; Kow, C.S.; Hasan, S.S. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr. Clin. Med.* **2021**, *3*, 1691–1695. [CrossRef]
38. Grau, S.; Hernández, S.; Echeverría-Esnal, D.; Almendral, A.; Ferrer, R.; Limón, E.; Horcajada, J.P.; Catalan Infection Control and Antimicrobial Stewardship Program (VINcat-PROA). Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics* **2021**, *10*, 943. [CrossRef]
39. Tomic, T.; Henman, M.; Tadic, I.; Stankovic, J.A.; Milicevic, M.S.; Bukumiric, Z.; Lakic, D.; Odalovic, M. Immediate and long-term effects of COVID-19 on antibiotic dispensing: Increasing use of Watch antibiotics. *J. Infect. Dev. Ctries.* **2024**, *18*, 504–512. [CrossRef]
40. Parra-Lara, L.G.; Martínez-Arboleda, J.J.; Rosso, F. Azithromycin and SARS-CoV-2 infection: Where we are now and where we are going. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2020**, *22*, 680–684. [CrossRef]
41. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): A randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* **2021**, *397*, 1063–1074. [CrossRef]
42. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* **2021**, *397*, 605–612.
43. Čučković, M.; Drmić, Ž.; Pražetina, M.; Tipura, D.; Čurčić, M.; Miko, I.; Mihelčić, A.; Romić, A.; Kukoč, A.; Blagaj, V.; et al. Epidemiological characteristics, baseline clinical features, and outcomes of critically ill patients treated in a coronavirus disease 2019 tertiary center in continental Croatia. *Croat. Med. J.* **2022**, *63*, 6–15. [CrossRef]
44. Kovacevic, P.; Baric, G.; Dragic, S.; Momcicevic, D.; Zlojutro, B.; Jandric, M.; Kovacevic, T.; Lovric, D.; Palibrk, I.; Mallat, J. Intubation Versus Tracheotomy Outcomes in Critically Ill COVID-19 Patients in Low-Resource Settings: What Do We Know? *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 978. [CrossRef]
45. Web Annex, C. WHO AWaRe (access, watch, reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. In *The Selection and Use of Essential Medicines 2023: Executive Summary of the Report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24–28 April 2023*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023; (WHO/MHP/HPS/EML/2023.04). Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04> (accessed on 25 March 2025).
46. Al-Azzam, S.; Mhaidat, N.M.; Banat, H.A.; Alfaour, M.; Ahmad, D.S.; Muller, A.; Al-Nuseirat, A.; Lattyak, E.A.; Conway, B.R.; Aldeyab, M.A. An Assessment of the Impact of Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic on National Antimicrobial Consumption in Jordan. *Antibiotics* **2021**, *10*, 690. [CrossRef]
47. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Consumption in the EU/EEA (ESAC-Net)-Annual Epidemiological Report 2023. Stockholm: ECDC. 2024. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2023> (accessed on 5 April 2025).
48. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index, 2025. Oslo, 2025. Available online: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (accessed on 25 March 2025).
49. Suraj, B.; Somashekara, S.C.; Sandeep, B.; Desai, V.; Tanuja, V.H.; Srikanth. A prospective study on antibiotic usage and cost pattern in an intensive care unit of a tertiary care hospital. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* **2021**, *11*, 238–241.
50. Patel, M.K.; Barvaliya, M.J.; Patel, T.K.; Tripathi, C. Drug utilization pattern in critical care unit in a tertiary care teaching hospital in India. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* **2013**, *3*, 250–255.
51. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. DDD Indicators: Introduction to DDD Indicators, 2025. Oslo, 2025. Available online: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/indicators> (accessed on 25 March 2025).
52. Aćimović, J.; Jandrić, L.; Đaković-Dević, J.; Bojanić, J.; Subotić, B.; Radojčić, T.; Rodić-Vukmir, N.; Zeljković, B. Epidemiological Characteristics of COVID-19 Infection in the Republic of Srpska: A Hundred Days Survey. *Scr. Med.* **2020**, *51*, 74–80. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Article

The Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Resistance Trends in a Tertiary Care Teaching Hospital: A Ten-Year Surveillance Study

Vedrana Barišić ^{1,2,*}, Tijana Kovačević ^{1,2}, Maja Travar ^{2,3}, Ana Golić Jelić ², Pedja Kovačević ^{2,4}, Katarina Vučičević ⁵, Dragana Milaković ¹ and Ranko Škrbić ^{2,6,7}

- ¹ Clinical Pharmacy Department, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina; tijana.kovacevic@med.unibl.org or tijana.kovacevic@kc-bl.com (T.K.); dragana.milakovic@kc-bl.com (D.M.)
 - ² Faculty of Medicine, University of Banja Luka, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina; maja.travar@med.unibl.org or maja.travar@kc-bl.com (M.T.); ana.golic@med.unibl.org (A.G.J.); pedja.kovacevic@med.unibl.org (P.K.); ranko.skrbic@med.unibl.org (R.Š.)
 - ³ Department of Clinical Microbiology, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina
 - ⁴ Medical Intensive Care Unit, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina
 - ⁵ Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, 11000 Belgrade, Serbia; katarina.vucicevic@pharmacy.bg.ac.rs
 - ⁶ Academy of Sciences and Arts of the Republic of Srpska, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina
 - ⁷ Department of Pathologic Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119435, Russia
- * Correspondence: vedrana.barisic@med.unibl.org or vedrana.barisic@kc-bl.com

Abstract

Background/Objectives: The COVID-19 pandemic accelerated the inappropriate use of antibiotics, amplifying the global threat of antimicrobial resistance (AMR), particularly in resource-limited healthcare settings. This study investigated AMR patterns in a tertiary care hospital, focusing on the impact of the COVID-19 pandemic on invasive bacterial pathogens. **Methods:** This retrospective observational study was conducted at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska, analyzing AMR data from invasive bacterial isolates collected between 2015 and 2024, and assessing correlations between antibiotic utilization and resistance patterns during the study periods. **Results:** Among 4718 invasive bacterial isolates, *Acinetobacter* spp. (26.7%) and *K. pneumoniae* (20.8%) were the most prevalent. A significant increase in invasive isolates was observed during the COVID-19 period, particularly for *K. pneumoniae* ($p = 0.003$), *P. aeruginosa* ($p = 0.017$), *Acinetobacter* spp. ($p = 0.013$), and *E. faecium* ($p = 0.028$). The highest multidrug-resistant (MDR) rates were observed in *Acinetobacter* spp. (97% during COVID-19) and *K. pneumoniae* (>80% post-COVID-19). Resistance increased significantly in *K. pneumoniae* to cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems, and in *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. to carbapenems, while *P. aeruginosa* resistance to aminoglycosides declined. Strong correlations were found between carbapenems use and *Acinetobacter* spp. resistance ($r = 0.861$, $p = 0.001$), and vancomycin use and *E. faecalis* resistance ($r = 0.798$, $p = 0.006$). Moderate correlations were also observed between carbapenems use and resistance of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. **Conclusions:** These findings highlight the profound impact of the COVID-19 pandemic on AMR dynamics, particularly among Gram-negative pathogens, and underscore the urgent need for strengthened antimicrobial stewardship and targeted surveillance to curb the spread of MDR pathogens, especially in resource-limited hospitals.



Academic Editors: Masafumi Seki, José Alejandro Di Conza and Barbara Ghiglione

Received: 16 October 2025

Revised: 11 November 2025

Accepted: 19 November 2025

Published: 21 November 2025

Citation: Barišić, V.; Kovačević, T.; Travar, M.; Golić Jelić, A.; Kovačević, P.; Vučičević, K.; Milaković, D.; Škrbić, R. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Resistance Trends in a Tertiary Care Teaching Hospital: A Ten-Year Surveillance Study. *Antibiotics* **2025**, *14*, 1179. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14121179>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: drug resistance; bacterial; COVID-19; Gram-negative bacteria; anti-bacterial agents; resource-limited settings

1. Introduction

Despite the World Health Organization (WHO) issuing clear guidelines during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic that recommended antibiotic use only in hospitalized patients with confirmed bacterial infections, antibiotics were often overprescribed, especially among patients with mild to moderate COVID-19 symptoms and without clinical or microbiological signs of bacterial co-infection [1]. This widespread misuse of antibiotics has contributed to the global acceleration of antimicrobial resistance (AMR), which remains one of the most urgent public health threats. Multidrug-resistant (MDR) bacteria causing life-threatening infections, particularly bloodstream infections, are becoming more common and severely limit treatment options [2,3]. These pathogens can spread within healthcare facilities and into the community, increasing the burden on healthcare systems and public health infrastructure [4]. The lack of effective antimicrobial therapies leads to longer hospital stays, higher mortality rates, and significantly increased healthcare costs [5].

Although bacterial co-infection was microbiologically confirmed in fewer than 9% of hospitalized COVID-19 patients, over 70% of patients received antibiotics, mainly due to doctors' concerns about possible bacterial co-infection [6]. Some hospitals reported the use of more than three antibiotics for these patients [7]. However, studies have consistently shown that in most COVID-19 patients, antibiotic use offers no significant clinical benefit [8]. Human antibiotic consumption remains the main driver of AMR [9], and growing evidence suggests that COVID-19 patients with bacterial co-infections often carry highly resistant pathogens, posing a long-term risk for the spread of AMR [10]. A systematic review from 2022 estimated bacterial AMR caused 0.9 to 1.7 million deaths in 2019, ranking it among the leading causes of death worldwide [11].

AMR patterns in intensive care units (ICUs) are especially concerning, primarily because of the high rates of antibiotic use among critically ill COVID-19 patients. Those requiring invasive mechanical ventilation are particularly vulnerable to infections caused by MDR organisms, highlighting the importance of timely and accurate diagnosis of bacterial co-infections [12]. One report indicated that 54% of ICU patients developed at least one healthcare-associated infection (HAI) during their stay [13], with these superinfections being strongly linked to increased mortality [14]. Furthermore, studies have shown that about 70% of critically ill patients received at least one antibiotic, while more than half had suspected or microbiologically confirmed bacterial infections [15].

In low-resource settings (LRS), such as ours, the pandemic revealed existing vulnerabilities, including limited access to new antimicrobials, overuse, and misuse of existing resources, inadequate microbiology laboratory capacity, reliance on empirical antibiotic therapy, poor infection prevention and control measures, and subpar infrastructure for isolation and containment [16,17]. These issues, combined with a high burden of HAIs—particularly from Gram-negative pathogens—make LRS more susceptible to COVID-19-related AMR escalation [18]. Worryingly, projections estimate that by 2050, AMR could cause up to 10 million deaths annually, with 90% of these in low- and middle-income countries (LMICs) [17,19]. In the European Union, AMR already accounts for over 35,000 deaths each year [20]. Despite the vital role of AMR surveillance in infection prevention and control [21], such data are scant in LMICs due to a lack of systematic monitoring and reporting systems [22].

Given the global threat of AMR and its exacerbation during the COVID-19 pandemic, especially in vulnerable settings, ongoing surveillance and local data collection are crucial to guide stewardship efforts. In response, we carried out a study to provide essential data on local AMR trends, thereby contributing to the formulation and implementation of targeted antimicrobial stewardship strategies.

This study aimed to analyze ten-year AMR trends within a tertiary care teaching hospital, focusing on how the COVID-19 pandemic affected resistance patterns among key bacterial pathogens.

2. Results

Over the ten-year period, a total of 4718 invasive bacterial isolates were tested at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska (UCC RS), with the highest annual number recorded in 2021. Most samples originated from blood cultures (97.2%), while cerebrospinal fluid accounted for only 2.8%. Among the eight monitored pathogens, *Acinetobacter* spp. and *K. pneumoniae* were the most frequently isolated, followed by *E. coli* and *S. aureus*. Nearly half of all isolates (43.0%) were obtained from ICU patients, with *Acinetobacter* spp. accounting for the largest share. Characteristics of invasive bacterial isolates and patients are summarized in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of patients and invasive bacterial isolates during the ten-year study period at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska.

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Total
Number of isolates, n (%)	751 (15.9)	982 (20.8)	334 (7.1)	1258 (26.7)	711 (15.1)	122 (2.6)	291 (6.1)	269 (5.7)	4718 (100)
Isolate source, n									
Blood	748	971	329	1215	700	87	280	258	4588
Cerebrospinal fluid	3	11	5	43	11	35	11	11	130
Sex, n									
Male	279	655	221	816	470	79	194	172	2886
Female	470	327	113	441	241	42	97	97	1828
Unknown	2	0	0	1	0	1	0	0	4
Age (years), n									
0–4	80	137	15	91	61	14	21	22	441
5–19	4	12	7	5	10	15	3	3	59
20–64	318	417	161	515	321	55	131	100	2018
≥65	349	414	150	646	317	38	135	144	2193
Unknown	0	2	1	1	2	0	1	0	7
Hospital department, n									
Emergency	144	26	9	1	98	12	31	2	323
Hematology or oncology	34	62	33	25	31	12	10	13	220
Infectious disease	274	133	16	21	123	52	43	15	677
Internal medicine	120	133	73	46	183	9	98	57	719
Obstetrics or gynecology	13	6	0	1	6	0	8	0	34
Surgery	10	27	8	22	50	0	13	11	141
Urology	28	30	3	1	8	0	14	9	93
Intensive care unit	48	424	174	1041	139	15	50	136	2027
Pediatrics or neonatal	44	42	11	22	39	22	7	9	196
Pediatrics or neonatal intensive care unit	35	98	7	72	29	0	15	14	270
Other	1	1	0	1	5	0	1	1	10
Unknown	0	0	0	5	0	0	1	2	8

The mean number of invasive isolates per 1000 bed-days was calculated for each of the three study periods (Table 2). Compared with the pre-COVID-19 period, there was a significant increase in the mean number of *K. pneumoniae* isolates during both the COVID-19 and post-COVID-19 periods. Conversely, the mean number of *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., and *E. faecium* isolates peaked during the COVID-19 period, showing a significant increase compared to the other periods. For *E. coli*, *S. pneumoniae*, and *E. faecalis*, no statistically significant differences were detected across the study periods. Additionally, the mean number of ICU isolates rose significantly during the COVID-19 period compared with the pre-COVID-19 period, then slightly declined in the post-COVID-19 period. Similarly, the total number of isolates increased markedly during the COVID-19 period compared to the pre-COVID-19 period and remained high in the post-COVID-19 period.

Table 2. Changes in the number of bacterial isolates at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska, from 2015 to 2024 (2015–2019: pre-COVID-19; 2020–2022: COVID-19; 2023–2024: post-COVID-19).

	Number of Isolates/1000 BD, Mean ($\pm$ SD)			<i>p</i> -Value ¹
	Pre-COVID-19 Period	COVID-19 Period	Post-COVID-19 Period	
<i>E. coli</i>	0.19 (0.06)	0.16 (0.03)	0.26 (0.04)	0.178
<i>K. pneumoniae</i>	0.15 (0.05)	0.31 (0.07)	0.40 (0.01)	0.003
<i>P. aeruginosa</i>	0.06 (0.04)	0.15 (0.04)	0.08 (0.01)	0.017
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.14 (0.08)	0.77 (0.38)	0.17 (0.04)	0.013
<i>S. aureus</i>	0.15 (0.07)	0.20 (0.02)	0.25 (0.01)	0.138
<i>S. pneumoniae</i>	0.03 (0.02)	0.03 (0.01)	0.04 (0.00)	0.598
<i>E. faecalis</i>	0.07 (0.03)	0.10 (0.03)	0.06 (0.01)	0.396
<i>E. faecium</i>	0.05 (0.03)	0.12 (0.03)	0.06 (0.01)	0.028
ICU	0.25 (0.13)	1.08 (0.49)	0.45 (0.09)	0.015
Total	0.82 (0.32)	1.77 (0.44)	1.29 (0.03)	0.016

¹ One-way ANOVA test; BD—bed-days; ICU—intensive care unit; SD—standard deviation.

Figures 1 and 2 depict the prevalence of AMR across the study periods for all tested pathogens. Resistance of *K. pneumoniae* to cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems increased significantly during both the COVID-19 and the post-COVID-19 periods compared to pre-pandemic levels. Resistance of *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. to carbapenems also rose significantly relative to pre-pandemic levels, whereas *P. aeruginosa* resistance to aminoglycosides significantly decreased during the COVID-19 period. Resistance of *S. pneumoniae* to macrolides showed a nearly significant rise during the COVID-19 period compared to the pre-COVID-19 levels. For *E. coli*, *E. faecalis*, *E. faecium*, and *S. aureus*, no statistically significant changes in resistance levels were detected across the study periods.

The highest proportion of MDR isolates was seen in *Acinetobacter* spp., reaching 97% during the COVID-19 period, followed by *K. pneumoniae*, which exceeded 80% in the post-COVID-19 period. A moderate MDR rate was recorded in *P. aeruginosa*, while *E. coli* showed the lowest levels throughout. Although MDR rates generally increased for all Gram-negative bacteria, none of the changes were statistically significant (Figure 1).

Figure 3 presents only statistically significant correlations between antibiotic utilization and bacterial resistance over the ten years. A strong positive correlation was found between carbapenem use and *Acinetobacter* spp. resistance ($r = 0.861$; $p = 0.001$) (Figure 3c), and between vancomycin use and *E. faecalis* resistance ($r = 0.798$; $p = 0.006$) (Figure 3b). Moderate correlations included cephalosporin use with *K. pneumoniae* resistance ($r = 0.622$; $p = 0.055$) (Figure 3a), and both carbapenem use with *K. pneumoniae* ($r = 0.634$; $p = 0.049$), and *P. aeruginosa* resistance ($r = 0.634$; $p = 0.049$) (Figure 3c). Other moderate correlations, such as penicillin use with *P. aeruginosa* resistance ($r = 0.466$; $p = 0.175$) and macrolide use with

S. pneumoniae resistance ($r = 0.594$; $p = 0.070$) did not reach statistical significance. No additional significant correlations were observed.

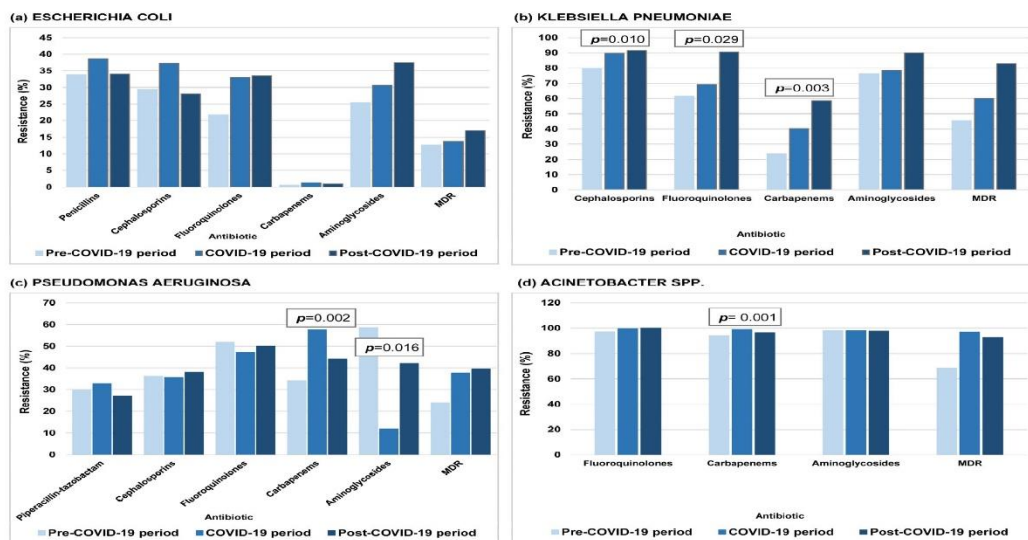


Figure 1. Antimicrobial resistance and proportion of MDR Gram-negative bacteria at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska, 2015–2024 (2015–2019: pre-COVID-19; 2020–2022: COVID-19; 2023–2024: post-COVID-19). (a) *E. coli*. (b) *K. pneumoniae*. (c) *P. aeruginosa*. (d) *Acinetobacter* spp. Statistical significance was assessed using one-way ANOVA.

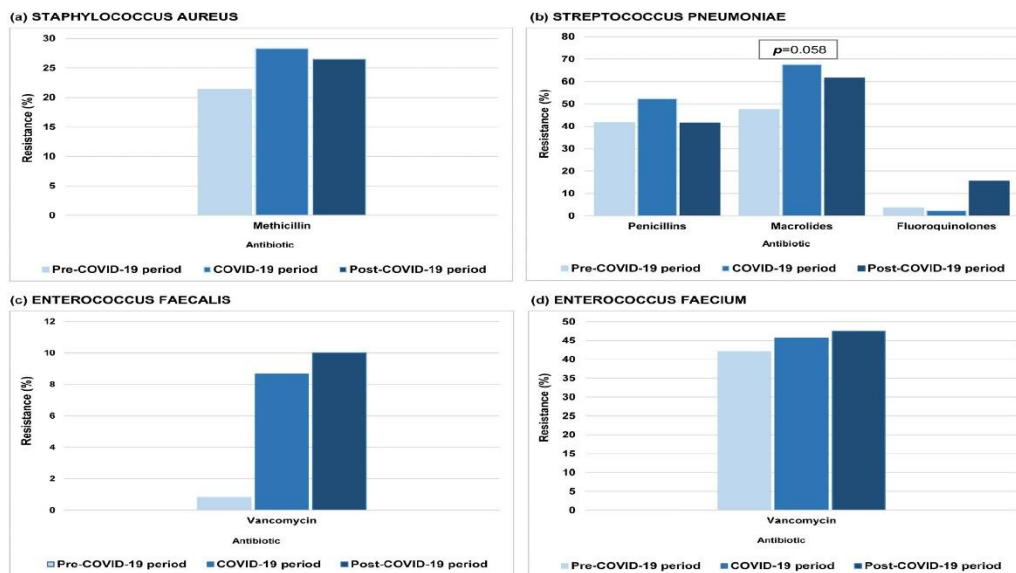


Figure 2. Antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska, 2015–2024 (2015–2019: pre-COVID-19; 2020–2022: COVID-19; 2023–2024: post-COVID-19). (a) *S. aureus*. (b) *S. pneumoniae*. (c) *E. faecalis*. (d) *E. faecium*. Statistical significance was assessed using one-way ANOVA.

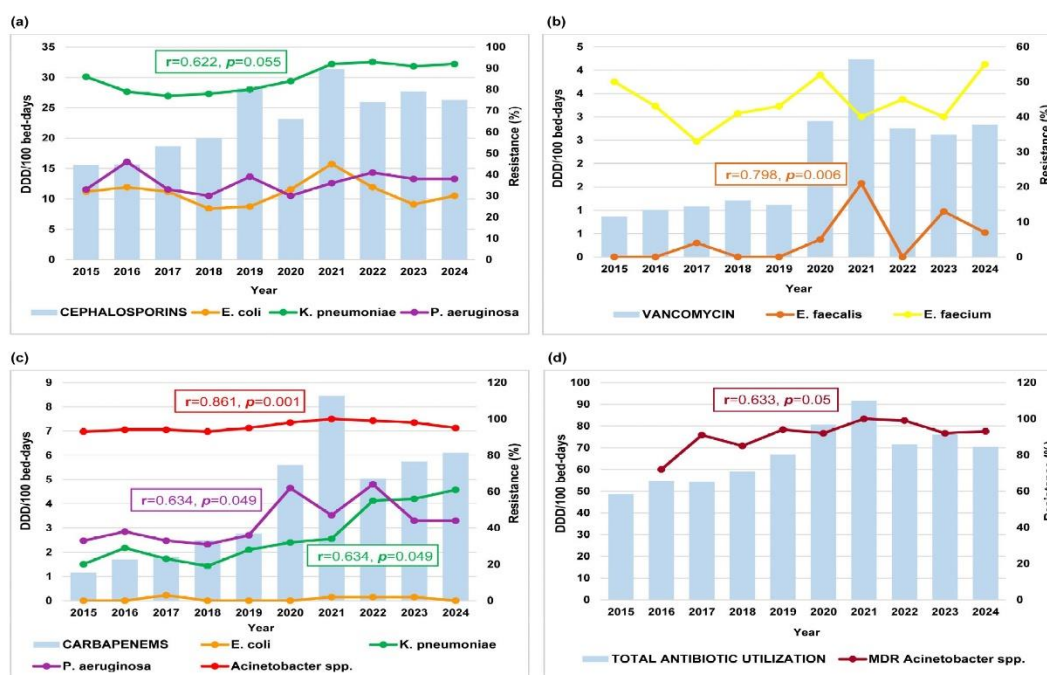


Figure 3. Correlations between antibiotic utilization and bacterial resistance rate at the University Clinical Centre of the Republic of Srpska, 2015–2024 (2015–2019: pre-COVID-19; 2020–2022: COVID-19; 2023–2024: post-COVID-19). (a) Cephalosporin use vs. resistance of *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa*. (b) Carbapenem use vs. resistance of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. (c) Vancomycin use vs. resistance of *E. faecalis* and *E. faecium*. (d) Total antibiotic utilization vs. proportion of MDR *Acinetobacter* spp. isolates (missing MDR value for 2015). Values indicate Pearson's correlation coefficients (r) with statistical significance (p).

Correlation analysis between total antibiotic utilization and the proportion of MDR isolates showed the strongest link for *Acinetobacter* spp. ($r = 0.633, p = 0.050$) (Figure 3d), which was statistically significant. Moderate but nonsignificant positive correlations were also found for *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*.

3. Discussion

This study demonstrates that the COVID-19 pandemic was associated with a marked increase in AMR, especially for *Acinetobacter* spp. and *K. pneumoniae*, highlighting the significant impact of antibiotic use and hospital dynamics on the prevalence of MDR pathogens. The overall number of invasive bacterial isolates increased substantially during the pandemic, and the trend persisted in the post-pandemic years. The increase was particularly notable for *K. pneumoniae*, while *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., and *E. faecium* peaked during the pandemic. These findings highlight the disproportionate burden of Gram-negative bacteria in critically ill patients and are consistent with reports from other tertiary care hospitals [12,23,24]. Similar patterns of invasive isolates have been reported in neighboring countries such as the Republic of Serbia, the Republic of Croatia, and Hungary [25,26].

The number of isolates from ICU patients increased markedly during the pandemic, underscoring the role of intensive care settings in driving AMR trends. Since a large share of isolates came from ICU patients, this unit appears to be one of the key drivers in

hospital-wide resistance patterns. However, AMR in the ICU cannot be solely attributed to ICU practices, as many patients were exposed to antibiotics before admission from other wards or primary care settings. Additionally, the high volume of microbiological samples collected from ICU patients contributes to the higher detection of resistant organisms in these units.

During the study period, *K. pneumoniae* showed a clear upward trend in resistance to cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems, especially during the COVID-19 and post-COVID-19 periods. This aligns with European and global data identifying *K. pneumoniae* as one of the major drivers of hospital-acquired infections [27,28]. Similar patterns have been reported in low-resource settings, such as Nigeria and South Africa, where resistance is rising and expected to increase further by 2026. A meta-analysis of 19 studies also reported high resistance rates of *K. pneumoniae* to cephalosporins (>50%), rising resistance to carbapenems (~35%), and moderate to high resistance to fluoroquinolones (2–45.6%) [29].

Resistance of *Acinetobacter* spp. to carbapenems rose markedly during the pandemic, mirroring global observations that identify this pathogen as a particularly serious threat in ICUs. Other studies have linked this trend to invasive procedures and prolonged broad-spectrum antibiotic therapy in critically ill patients [30,31]. A nearby hospital reported 66% resistance of *A. baumannii* to meropenem in 2021 [32]. Surveillance data from Serbia and the Western Balkans have also pointed to high and increasing carbapenem resistance in *Acinetobacter* spp., along with ongoing gaps in AMR monitoring [33,34].

The resistance of *P. aeruginosa* to carbapenems increased during the pandemic, while resistance to aminoglycosides declined. Conversely, international studies have often found decreasing resistance rates in *P. aeruginosa* during the pandemic, including for carbapenems and aminoglycosides [35–37]. These discrepancies likely stem from differences in prescribing patterns and the pathogen's resistance mechanisms.

The resistance of *S. pneumoniae* to macrolides increased significantly during the pandemic, consistent with reports of macrolide overuse for respiratory infections in that period, raising concerns about the potential loss of macrolide efficacy in treating pneumococcal disease [38–40]. Nevertheless, regional differences have been documented, with declining macrolide resistance reported in the Republic of Slovenia [41] and stable susceptibility levels observed in Japan [42]. Regarding enterococci, vancomycin resistance in both species displayed a rising tendency without reaching statistical significance, which is consistent with previously published data [43–46].

In contrast, no significant changes in resistance were observed for *E. coli* and *S. aureus*. These findings mirror reports from other studies, which documented only slight increases in *E. coli* resistance and largely unchanged resistance in *S. aureus* [27,47].

All Gram-negative bacteria in this study exhibited rising MDR trends, with the highest levels observed in *Acinetobacter* spp. and *K. pneumoniae*, both deemed critical-priority pathogens by WHO due to their significant global health threat [48]. This matches Slovenian data indicating increased MDR in bloodstream isolates during the pandemic, though without statistical significance [49]. Similarly, reports from LMICs, including Egypt and Southeast Asia, noted increases in MDR *K. pneumoniae*, albeit to a lesser extent than in our setting [50,51]. A Brazilian study identified carbapenem-resistant *K. pneumoniae* as the leading MDR pathogen after the pandemic [52].

The correlation analyses further underscored the role of antibiotic pressure in shaping AMR patterns. Notably, a strong association was found between carbapenem use and *Acinetobacter* spp. resistance, suggesting its possible role as a driver of carbapenem resistance in hospitals [53,54]. Likewise, cephalosporin and carbapenem consumption were associated with increasing resistance in *K. pneumoniae*, which is consistent with global data

that recognize this pathogen as a major reservoir and disseminator of resistance determinants [54–56]. For *P. aeruginosa*, our findings illustrate its highly variable responses to antimicrobial pressure, aligning with reports that demonstrated the association between carbapenem exposure and increased resistance rates [57] and confirming that carbapenem-resistant *P. aeruginosa* remains widespread worldwide [58]. Our recent study demonstrated a significant rise in antibiotic utilization during the COVID-19 period, especially of carbapenems and cephalosporins, which remained elevated in the post-pandemic years [59]. This upward trend in antibiotic use, consistent with global reports of increased empirical prescribing during the pandemic [6,60], likely contributed to the parallel rise in resistance to these antimicrobial classes, particularly among *K. pneumoniae* and *Acinetobacter* spp., observed in the present study. A moderate yet non-significant correlation was also observed between penicillin use and *P. aeruginosa* resistance, supporting findings from comparative studies showing increased resistance with the use of the antipseudomonal agent piperacillin-tazobactam [61].

Although resistance of *E. faecalis* to vancomycin did not reach statistical significance across the study periods, vancomycin consumption was clearly associated with increased resistance, particularly during 2021. The near-significant association between macrolide use and *S. pneumoniae* resistance fits with reports of increased macrolide prescribing for respiratory tract infections, raising global concerns about diminished effectiveness [42–44]. Collectively, these findings highlight antimicrobial pressure as a key driver of resistance evolution during the pandemic, especially in developing countries [62]. When total antibiotic utilization was analyzed, the strongest association was observed with MDR *Acinetobacter* spp., followed by moderate associations with MDR *K. pneumoniae* and MDR *P. aeruginosa*.

This study has several limitations that should be acknowledged. First, the single-center scope limits broad applicability, as antimicrobial resistance dynamics may differ across hospitals and healthcare systems. Second, the retrospective design prevents addressing patient-level factors, like previous antibiotic exposure, comorbidities, or length of hospital stay, which may have influenced the development of resistance. Third, antibiotic utilization was measured at the hospital level, without stratification by department or indication, limiting insights into prescribing practices in specific clinical contexts. Fourth, duplicate isolates from the same patient were not excluded, which may have led to a slight overrepresentation of certain resistance patterns. Fifth, although correlations between antibiotic use and resistance were explored, causality cannot be inferred due to the study design, which assesses population-level rather than individual-level associations. Finally, microbiological data were restricted to invasive isolates, which may not fully represent resistance trends in non-invasive infections.

Despite these limitations, the ten-year timeframe, inclusion of multiple invasive pathogens, and correlation with antibiotic use provide valuable insights into the dynamics of antimicrobial resistance in a resource-limited tertiary care setting. Moreover, this study offers a comprehensive overview of AMR trends and antibiotic utilization, contributing important data to bolster antimicrobial resistance surveillance efforts in Bosnia and Herzegovina, where such data remain scarce.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design and Setting

This retrospective observational study was conducted at the UCC RS, which is the biggest university-affiliated tertiary care teaching hospital in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, with 1200 beds. The study analyzed annual AMR data collected over ten years, from January 2015 to December 2024.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the UCC RS (approval no. 01-314 19-120-2/25) and the Ethics Committee for human and biological material research of the Faculty of Medicine, University of Banja Luka (approval no. 18/4. 67/25).

4.2. Data Collection

To assess the impact of the COVID-19 pandemic on AMR, data were grouped into three time periods: pre-COVID-19 (from 2015 to 2019), COVID-19 (from 2020 to 2022), and post-COVID-19 (from 2023 to 2024).

The study focused on invasive bacterial isolates (blood and cerebrospinal fluid) from hospitalized patients routinely tested at the Department of Clinical Microbiology of UCC RS during the study period. The isolates were identified using automated blood culture systems, BACT/ALERT® VIRTUO® (bioMérieux S.A., Marcy-l'Étoile, France) and BD BACTEC™ FX (Becton, Dickinson and Company, New Jersey, USA). Antimicrobial susceptibility testing (AST) fulfilled European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines [63], with clinical breakpoints relevant to each year. Resistance phenotypes were classified in accordance with the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) [4] and the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [26] protocols. Isolates were classified as resistant when non-susceptible (I or R) according to EUCAST definitions [63].

The analysis included eight key bacterial pathogens: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Acinetobacter* spp. (*Acinetobacter*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), and *Enterococcus faecium* (*E. faecium*).

For each pathogen, the total number of tested invasive isolates and the percentage of resistance were recorded annually, with consistent antibiotic panels throughout the study to ensure data comparability across years. Duplicate isolates from the same patient were not excluded. Resistance was assessed for the following antibiotic classes and agents:

- *E. coli*: penicillins (ampicillin, amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam), third-generation cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin), carbapenems (meropenem, imipenem), and aminoglycosides (gentamicin, tobramycin);
- *K. pneumoniae*: third-generation cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin), carbapenems (meropenem, imipenem), and aminoglycosides (gentamicin, tobramycin);
- *P. aeruginosa*: third-generation cephalosporin (ceftazidime), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin), carbapenems (meropenem, imipenem), aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin), and piperacillin-tazobactam;
- *Acinetobacter* spp.: fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin), carbapenems (meropenem, imipenem), and aminoglycosides (gentamicin, tobramycin);
- *S. aureus*: methicillin (MRSA);
- *S. pneumoniae*: resistance to penicillin, fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin), and macrolides (erythromycin, clarithromycin, azithromycin);
- *E. faecalis* and *E. faecium*: resistance to vancomycin.

Resistance levels were evaluated for each antibiotic or class, in line with CAESAR surveillance protocols. The proportion of MDR isolates was calculated only for Gram-negative bacteria, with MDR defined as resistance to at least one agent in three or more antimicrobial classes [4].

To estimate AMR at the antibiotic class level, a weighted average of resistance rates for individual antibiotics within each group was calculated. This method accounts for the

varying number of isolates tested per antibiotic, thus preventing bias in favor of more or less frequently tested agents. Equation (1) used was:

$$\text{Group Resistance(\%)} = \frac{\sum_{i=1}^n (Ri \times Ni)}{\sum_{i=1}^n Ni} \quad (1)$$

where Ri represents the resistance rate for antibiotic i , Ni is the number of isolates tested for agent i , and n is the total number of antibiotics included in the group.

This method improves the accuracy of overall resistance within an antibiotic class by emphasizing antibiotics with more tested isolates. This methodology has been documented and illustrated in surveillance studies, such as those assessing nosocomial resistance trends among Gram-negative bacteria, where authors described the “overall R%” as the weighted average of individual resistance rates, appropriately accounting for isolate counts per antibiotic [64].

Additionally, the annual isolate density rate, expressed as the number of invasive bacterial isolates per 1000 patient-days, was calculated. This approach enabled us to account for variations in hospital occupancy over time and to assess whether the rate of isolate detection increased relative to patient exposure. To further contextualize these findings, annual bed occupancy rates were also presented to reflect differences in hospital capacity utilization.

4.3. Antibiotic Utilization

The impact of antibiotic (ATC group J01) utilization on AMR in all three study periods was analyzed. Antibiotic utilization was expressed as defined daily doses per 100 bed-days (DDD/100 BD), as reported in a previously published study [59]. To determine the correlation between resistance levels of specific pathogens and antibiotic use, in addition to the data presented in that study, extra data on the utilization of individual antibiotics were used.

4.4. Statistical Analyses

The data was recorded and analyzed using Microsoft® Excel® Version 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) and IBM® SPSS® Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) statistical program. Descriptive statistics were used to describe rates of bacterial resistance. Continuous variables were presented as the mean with standard deviation (SD) for normally distributed data and as the median with interquartile range (IQR) for non-normally distributed data. Normality of data distribution was assessed using the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests, and homogeneity of variances was evaluated with Levene’s test. Categorical variables were reported as absolute numbers or percentages. One-way ANOVA was used to compare the continuous variables across groups. When ANOVA indicated significant differences, pairwise comparisons were performed using Tukey’s honestly significant difference (HSD) post hoc test. To explore the correlation between antibiotic consumption and AMR trends, Pearson’s correlation coefficient was calculated. The statistical significance level was set at 0.05, with a 95% confidence interval.

5. Conclusions

Our findings demonstrate that the COVID-19 pandemic significantly accelerated AMR progression, especially among Gram-negative bacteria like *Acinetobacter* spp. and *K. pneumoniae*. The strong associations observed between antibiotic consumption and resistance patterns highlight the central role of antimicrobial pressure in shaping resistance dynamics. These results emphasize the importance of antimicrobial stewardship, particularly in high-risk environments such as ICUs. In resource-limited hospitals, targeted surveillance

and optimized prescribing practices are crucial to reducing MDR pathogen burden and maintaining antibiotic efficacy.

Author Contributions: Conceptualization, all authors; Formal analysis, V.B.; Investigation, V.B.; Methodology, V.B., T.K. and R.Š.; Project administration, V.B., T.K. and R.Š.; Resources, V.B. and T.K.; Software, V.B. and T.K.; Supervision, T.K., M.T., A.G.J., P.K., K.V. and R.Š.; Validation, M.T., A.G.J., P.K. and D.M.; Visualization, V.B. and D.M.; Writing—original draft, V.B.; Writing—review & editing, T.K., A.G.J., P.K., K.V. and R.Š. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the UCC RS (approval no. 01-19-120-2/25; date: 18 March 2025) and Ethics Committee for human and biological material research of the Faculty of Medicine (approval no. 18/4. 67/25).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Ul Mustafa, Z.; Salman, M.; Aldeyab, M.; Kow, C.S.; Hasan, S.S. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr. Clin. Med.* **2021**, *3*, 1691–1695. [CrossRef]
2. Li, T.; Wang, Z.; Guo, J.; de la Fuente-Nunez, C.; Wang, J.; Han, B.; Tao, H.; Liu, J.; Wang, X. Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. *Sci. Total Environ.* **2023**, *860*, 160461. [CrossRef]
3. World Health Organization. *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702> (accessed on 15 March 2025).
4. World Health Organization. Regional Office for Europe. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance: CAESAR manual: Version 3.0, 2019. Available online: <https://iris.who.int/handle/10665/346572> (accessed on 15 March 2025).
5. Aslam, B.; Wang, W.; Arshad, M.I.; Khurshid, M.; Muzammil, S.; Rasool, M.H.; Nisar, M.A.; Alvi, R.F.; Aslam, M.A.; Qamar, M.U.; et al. Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* **2018**, *11*, 1645–1658. [CrossRef] [PubMed]
6. Langford, B.J.; So, M.; Raybardhan, S.; Leung, V.; Soucy, J.R.; Westwood, D.; Daneman, N.; MacFadden, D.R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: Rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2021**, *27*, 520–531. [CrossRef]
7. Vijay, S.; Bansal, N.; Rao, B.K.; Veeraraghavan, B.; Rodrigues, C.; Wattal, C.; Goyal, J.P.; Tadepalli, K.; Mathur, P.; Venkateswaran, R.; et al. Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian Experience. *Infect. Drug Resist.* **2021**, *14*, 1893–1903. [CrossRef] [PubMed]
8. WHO News, WHO Reports Widespread Overuse of Antibiotics in Patients Hospitalized with COVID-19, 2025. Available online: <https://www.who.int/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients-hospitalized-with-covid-19> (accessed on 17 March 2025).
9. Booton, R.D.; Meeyai, A.; Alhusein, N.; Buller, H.; Feil, E.; Lambert, H.; Mongkolsuk, S.; Pitchforth, E.; Reyher, K.K.; Sakcamduang, W.; et al. One Health drivers of antibacterial resistance: Quantifying the relative impacts of human, animal and environmental use and transmission. *One Health* **2021**, *12*, 100220. [CrossRef] [PubMed]
10. Langford, B.J.; So, M.; Simeonova, M.; Leung, V.; Lo, J.; Kan, T.; Raybardhan, S.; Sapin, M.E.; Mponponsuo, K.; Farrell, A.; et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* **2023**, *4*, e179–e191. [CrossRef]
11. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet* **2022**, *399*, 629–655. [CrossRef]
12. Akrami, S.; Montazeri, E.A.; Saki, M.; Neisi, N.; Khedri, R.; Dini, S.A.; Motlagh, A.A.; Ahmadi, F. Bacterial profiles and their antibiotic resistance background in superinfections caused by multidrug-resistant bacteria among COVID-19 ICU patients from southwest Iran. *J. Med. Virol.* **2023**, *95*, e28403. [CrossRef]

13. Conway Morris, A.; Kohler, K.; De Corte, T.; Ercole, A.; De Grooth, H.J.; Elbers, P.W.G.; Pova, P.; Morais, R.; Koulenti, D.; Jog, S.; et al. COVID investigators Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: A secondary analysis of the UNITE-COVID data set. *Crit. Care* **2022**, *26*, 236. [CrossRef]
14. François, B.; Laterre, P.F.; Luyt, C.E.; Chastre, J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit. Care* **2020**, *24*, 289. [CrossRef]
15. Vincent, J.L.; Sakr, Y.; Singer, M.; Martin-Loeches, I.; Machado, F.R.; Marshall, J.C.; Finfer, S.; Pelosi, P.; Brazzi, L.; Aditiansih, D.; et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* **2020**, *323*, 1478–1487. [CrossRef]
16. Walia, K.; Mendelson, M.; Kang, G.; Venkatasubramanian, R.; Sinha, R.; Vijay, S.; Veeraraghavan, B.; Basnyat, B.; Rodrigues, C.; Bansal, N.; et al. How can lessons from the COVID-19 pandemic enhance antimicrobial resistance surveillance and stewardship? *Lancet Infect. Dis.* **2023**, *23*, e301–e309. [CrossRef]
17. Gulumbe, B.H.; Sahal, M.R.; Abdulrahim, A.; Faggo, A.A.; Yusuf, Z.M.; Sambo, K.H.; Usman, N.I.; Bagwai, M.A.; Muhammad, W.N.; Adamu, A.; et al. Antibiotic resistance and the COVID-19 pandemic: A dual crisis with complex challenges in LMICs. *Health Sci. Rep.* **2023**, *6*, e1566. [CrossRef]
18. Ayobami, O.; Brinkwirth, S.; Eckmanns, T.; Markwart, R. Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Emerg. Microbes Infect.* **2022**, *11*, 443–451. [CrossRef] [PubMed]
19. O'Neill, J. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally. Final Report and Recommendations, 2016. Available online: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (accessed on 17 March 2025).
20. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Assessing the Health Burden of Infections with Antibiotic-Resistant Bacteria in the EU/EEA, 2016–2020*; ECDC: Stockholm, Switzerland, 2022. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020> (accessed on 17 March 2025).
21. WHO Health Topics, Antimicrobial Resistance, 2025. Available online: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance> (accessed on 17 March 2025).
22. Vallès, J.; Fernández, S.; Cortés, E.; Morón, A.; Fondevilla, E.; Oliva, J.C.; Diaz, E. Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit. *Med. Intensiv. (Engl. Ed.)* **2020**, *44*, 294–300. [CrossRef] [PubMed]
23. Parisini, A.; Boni, S.; Vacca, E.B.; Bobbio, N.; Puente, F.D.; Feasi, M.; Prinapori, R.; Lattuada, M.; Sartini, M.; Cristina, M.L.; et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Epidemiology of Antibiotic Resistance in an Intensive Care Unit (ICU): The Experience of a North-West Italian Center. *Antibiotics* **2023**, *12*, 1278. [CrossRef]
24. Liu, Y.; Song, H.; Wu, Y.; Liu, L.; Li, N.; Zhang, M.; Li, Y.; Meng, X. Influence of COVID-19 pandemic on the distribution and drug resistance of pathogens in patients with bloodstream infection. *Front. Public Health* **2025**, *13*, 1607801. [CrossRef] [PubMed]
25. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2023–2021 Data*; European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization: Stockholm, Switzerland, 2023. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data> (accessed on 2 September 2025).
26. European Centre for Disease Prevention and Control and WHO Regional Office for Europe. *Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe, 2023 Data: Executive Summary*; European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm, Switzerland, 2024. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2023-data-executive-summary> (accessed on 17 March 2025).
27. Kachalov, V.N.; Nguyen, H.; Balakrishna, S.; Salazar-Vizcaya, L.; Sommerstein, R.; Kuster, S.P.; Hauser, A.; Abel Zur Wiesch, P.; Klein, E.; Kouyos, R.D. Identifying the drivers of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a European level. *PLoS Comput. Biol.* **2021**, *17*, e1008446. [CrossRef]
28. Cireșă, A.; Tălăpan, D.; Vasile, C.C.; Popescu, C.; Popescu, G.A. Evolution of Antimicrobial Resistance in *Klebsiella pneumoniae* over 3 Years (2019–2021) in a Tertiary Hospital in Bucharest, Romania. *Antibiotics* **2024**, *13*, 431. [CrossRef]
29. Yakobi, S.H.; Nwodo, U.U. Prevalence of Antimicrobial Resistance in *Klebsiella pneumoniae* in the South African Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surveillance Studies. *Microbiologyopen* **2025**, *14*, e70037. [CrossRef]
30. Curcio, D.; Latin American Antibiotic Use in Intensive Care Unit Group. Antibiotic prescriptions in critically-ill patients: A latin american experience. *Ann. Med. Health Sci. Res.* **2013**, *3*, 220–228. [CrossRef]
31. Tabah, A.; Lipman, J.; Barbier, F.; Buetti, N.; Timsit, J.F.; on Behalf of the Escmid Study Group For Infections In Critically Ill Patients-Escip. Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review. *Antibiotics* **2022**, *11*, 362. [CrossRef]

32. Sokolović, D.; Drakul, D.; Vujić-Aleksić, V.; Joksimović, B.; Marić, S.; Nežić, L. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in the SARS-CoV-2 pandemic: A single-center experience. *Front. Pharmacol.* **2023**, *14*, 1067973. [\[CrossRef\]](#)
33. Novović, K.; Kuzmanović Nedeljković, S.; Poledica, M.; Nikolić, G.; Grujić, B.; Jovčić, B.; Kojić, M.; Filipić, B. Virulence potential of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from COVID-19 patients on mechanical ventilation: The first report from Serbia. *Front. Microbiol.* **2023**, *14*, 1094184. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Brkic, S.; Cirkovic, I. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriales* in the Western Balkans: Addressing Gaps in European AMR Surveillance Map. *Antibiotics* **2024**, *13*, 895. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Serrettiello, E.; Manente, R.; Dell'Annunziata, F.; Folliero, V.; Iervolino, D.; Casolaro, V.; Perrella, A.; Santoro, E.; Galdiero, M.; Capunzo, M.; et al. Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* before and during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms* **2023**, *11*, 1918. [\[CrossRef\]](#)
36. Butscheid, Y.; Frey, P.M.; Pfister, M.; Pagani, L.; Kouyos, R.D.; Scheier, T.C.; Staiger, W.I.; Mancini, S.; Brugger, S.D. Decline of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia following the COVID-19 pandemic: A longitudinal observational study. *J. Antimicrob. Chemother.* **2025**, *80*, 1837–1848. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Momenah, A.M.; Bakri, R.A.; Jalal, N.A.; Ashgar, S.S.; Felemban, R.F.; Bantun, F.; Hariri, S.H.; Barhameen, A.A.; Faidah, H.; Al-Said, H.M. Antimicrobial Resistance Pattern of *Pseudomonas aeruginosa*: An 11-Year Experience in a Tertiary Care Hospital in Makkah, Saudi Arabia. *Infect. Drug Resist.* **2023**, *16*, 4113–4122. [\[CrossRef\]](#)
38. Domon, H.; Hirayama, S.; Isono, T.; Sasagawa, K.; Takizawa, F.; Maekawa, T.; Yanagihara, K.; Terao, Y. Macrolides Decrease the Proinflammatory Activity of Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol. Spectr.* **2023**, *11*, e0014823. [\[CrossRef\]](#)
39. Viteri-Dávila, C.; Morales-Jadán, D.; Creel, A.; Jop Vidal, A.G.; Boldo, X.M.; Rivera-Olivero, I.A.; Bautista-Muñoz, C.; Alibayov, B.; Garcia-Bereguai, M.Á.; Vidal, J.E. The Crisis of Macrolide Resistance in *Pneumococci* in Latin America. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2024**, *111*, 756–764. [\[CrossRef\]](#)
40. Schroeder, M.R.; Stephens, D.S. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2016**, *6*, 98. [\[CrossRef\]](#)
41. Kastrin, T.; Mioč, V.; Mahnič, A.; Čizman, M.; Slovenian Meningitis Study Group. Impact of the COVID-19 Pandemic on Community Consumption of Antibiotics for Systemic Use and Resistance of Invasive *Streptococcus pneumoniae* in Slovenia. *Antibiotics* **2023**, *12*, 945. [\[CrossRef\]](#)
42. Miyamori, D.; Yoshida, S.; Ikeda, K.; Ito, M. Evaluating antibiotic susceptibility trends in *S. pneumoniae* and *H. influenzae* isolates during the COVID-19 pandemic: An interrupted time series analysis of a nationwide antimicrobial resistance database. *J. Infect. Public. Health* **2025**, *18*, 102707. [\[CrossRef\]](#)
43. Guan, L.; Beig, M.; Wang, L.; Navidifar, T.; Moradi, S.; Motallebi Tabaei, F.; Teymouri, Z.; Abedi Moghadam, M.; Sedighi, M. Global status of antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecalis* isolates: Systematic review and meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2024**, *23*, 80. [\[CrossRef\]](#)
44. Huang, C.; Moradi, S.; Sholeh, M.; Tabaei, F.M.; Lai, T.; Tan, B.; Meng, J.; Azizian, K. Global trends in antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium*: A systematic review and meta-analysis of clinical isolates. *Front. Pharmacol.* **2025**, *16*, 1505674. [\[CrossRef\]](#)
45. Radford-Smith, D.E.; Anthony, D.C. Vancomycin-Resistant *E. faecium*: Addressing Global and Clinical Challenges. *Antibiotics* **2025**, *14*, 522. [\[CrossRef\]](#)
46. Brinkwirth, S.; Martins, S.; Ayobami, O.; Feig, M.; Noll, I.; Zacher, B.; Eckmanns, T.; Werner, G.; Willrich, N.; Haller, S. Germany's Burden of Disease of Bloodstream Infections Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* between 2015–2020. *Microorganisms* **2022**, *10*, 2273. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Boccabella, L.; Palma, E.G.; Abenavoli, L.; Scarlata, G.G.M.; Boni, M.; Ianaro, G.; Santori, P.; Tack, J.F.; Scarpellini, E. Post-Coronavirus Disease 2019 Pandemic Antimicrobial Resistance. *Antibiotics* **2024**, *13*, 233. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. World Health Organization. *WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance to Guide Research, Development and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2024. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461> (accessed on 25 September 2025).
49. Mrvič, T.; Stevanoska, S.; Beović, B.; Logar, M.; Gregorčič, S.; Žnidaršič, B.; Seme, K.; Velimirović, I.; Švent Kučina, N.; Maver Vodičar, P.; et al. The Impact of COVID-19 on Multidrug-Resistant Bacteria at a Slovenian Tertiary Medical Center. *Antibiotics* **2024**, *13*, 214. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Gamaleldin, P.; Alsequey, M.; Evans, B.A.; Omar, H.; Abouelfetouh, A. Comparison of genotypic features between two groups of antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates obtained before and after the COVID-19 pandemic from Egypt. *BMC Genom.* **2024**, *25*, 983. [\[CrossRef\]](#)
51. Salawudeen, A.; Raji, Y.E.; Jibo, G.G.; Desa, M.N.M.; Neoh, H.M.; Masri, S.N.; Di Gregorio, S.; Jamaluddin, T.Z.M.T. Epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in clinical setting in South-Eastern Asia: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2023**, *12*, 142. [\[CrossRef\]](#)

52. Antchevis, L.C.; Wilhelm, C.M.; Arns, B.; Sganzerla, D.; Sudbrack, L.O.; Nogueira, T.C.R.L.; Guzman, R.D.; Martins, A.S.; Cappa, D.S.; Dos Santos, A.C.; et al. World Health Organization priority antimicrobial resistance in *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* healthcare-associated bloodstream infections in Brazil (ASCENSION): A prospective, multicentre, observational study. *Lancet Reg. Health Am.* **2025**, *43*, 101004.
53. Kousovista, R.; Athanasiou, C.; Liaskonis, K.; Ivopoulou, O.; Ismailos, G.; Karalis, V. Correlation between *Acinetobacter baumannii* Resistance and Hospital Use of Meropenem, Cefepime, and Ciprofloxacin: Time Series Analysis and Dynamic Regression Models. *Pathogens* **2021**, *10*, 480. [CrossRef]
54. Kasbi, Y.; Sellami, F.; Ferjani, A.; Abbassi, A.; Boutiba Ben Boubaker, I. Pharmaco-Epidemiological Study and Correlation Between Antibiotic Resistance and Antibiotic Consumption in a Tunisian Teaching Hospital from 2010 to 2022. *Antibiotics* **2025**, *14*, 135. [CrossRef] [PubMed]
55. van Duin, D.; Doi, Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence* **2017**, *8*, 460–469. [CrossRef]
56. Medic, D.; Bozic Cvijan, B.; Bajcetic, M. Impact of Antibiotic Consumption on Antimicrobial Resistance to Invasive Hospital Pathogens. *Antibiotics* **2023**, *12*, 259. [CrossRef]
57. Lepper, P.M.; Grusa, E.; Reichl, H.; Högel, J.; Trautmann, M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 2920–2925. [CrossRef] [PubMed]
58. Ramatla, T.; Nkhebenyane, J.; Lekota, K.E.; Thekiso, O.; Monyama, M.; Achilonu, C.C.; Khasapane, G. Global prevalence and antibiotic resistance profiles of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* reported from 2014 to 2024: A systematic review and meta-analysis. *Front. Microbiol.* **2025**, *16*, 1599070. [CrossRef] [PubMed]
59. Barišić, V.; Kovačević, T.; Travar, M.; Golić Jelić, A.; Kovačević, P.; Milaković, D.; Škrbić, R. A Retrospective Study of the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Utilization and Quality of Antibiotic Use in a Tertiary Care Teaching Hospital in Low-Resource Settings. *Antibiotics* **2025**, *14*, 535. [CrossRef]
60. Sulis, G.; Sayood, S.; Katukoori, S.; Bollam, N.; George, I.; Yaeger, L.H.; Chavez, M.A.; Tetteh, E.; Yarrabelli, S.; Pulcini, C.; et al. Exposure to World Health Organization's AWaRe antibiotics and isolation of multidrug resistant bacteria: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2022**, *28*, 1193–1202. [CrossRef] [PubMed]
61. Tomic, T.; Henman, M.; Tadic, I.; Antic Stankovic, J.; Santric Milicevic, M.; Maksimovic, N.; Odalovic, M. Antimicrobial utilization and resistance in *Pseudomonas aeruginosa* using segmented regression analysis: A comparative study between Serbia and eight European Countries. *Int. J. Clin. Pharm.* **2023**, *45*, 989–998. [CrossRef] [PubMed]
62. Pérez Jorge, G.; Rodrigues Dos Santos Goes, I.C.; Gontijo, M.T.P. *Les misérables*: A Parallel Between Antimicrobial Resistance and COVID-19 in Underdeveloped and Developing Countries. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2022**, *24*, 175–186. [CrossRef]
63. EUCAST Clinical Breakpoints. 2025. Available online: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints (accessed on 17 March 2025).
64. Jain, N.; Jansone, I.; Obidenova, T.; Simanis, R.; Meisters, J.; Straupmane, D.; Reinis, A. Antimicrobial Resistance in Nosocomial Isolates of Gram-Negative Bacteria: Public Health Implications in the Latvian Context. *Antibiotics* **2021**, *10*, 791. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.