

Uspon i pad rezistentnih bakterija

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

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

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

Sandra LUCIĆ¹⁾, mag. med. lab. diag.

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

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

²⁾Geonatura d.o.o., Zagreb

Ključne riječi

antibiotici
rezistencija
praćenje

Key words

antibiotics
resistance
surveillance

Primljeno: 2015–10–01

Received: 2015–10–01

Prihvaćeno: 2015–12–14

Accepted: 2015–12–14

Uvod

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

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

Znanstveni rad

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

The rise and fall of resistant bacteria

Scientific paper

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

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

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

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

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

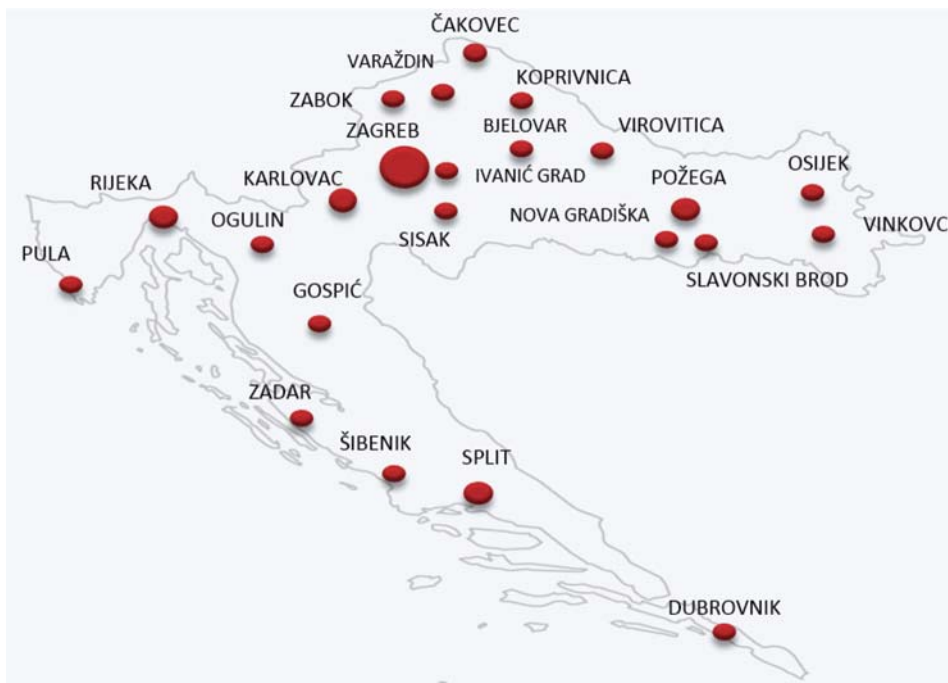
Materijali i metode

Izolati i prikupljanje podataka

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

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

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

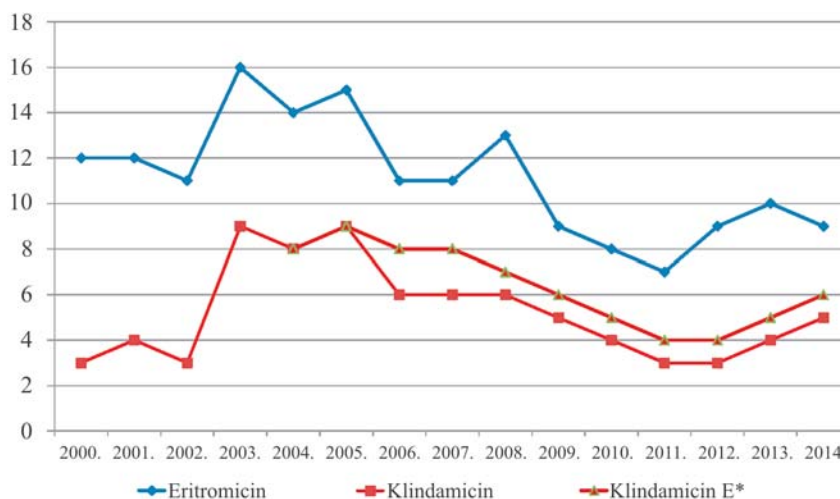


Slika 1. Karta Hrvatske s prikazom mreže laboratorija koji sudjeluju u prikupljanju podataka o rezistenciji
Figure 1. Map of Croatia displaying laboratory network that provides resistance data

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

Rezultati

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



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

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

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

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

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

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

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

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

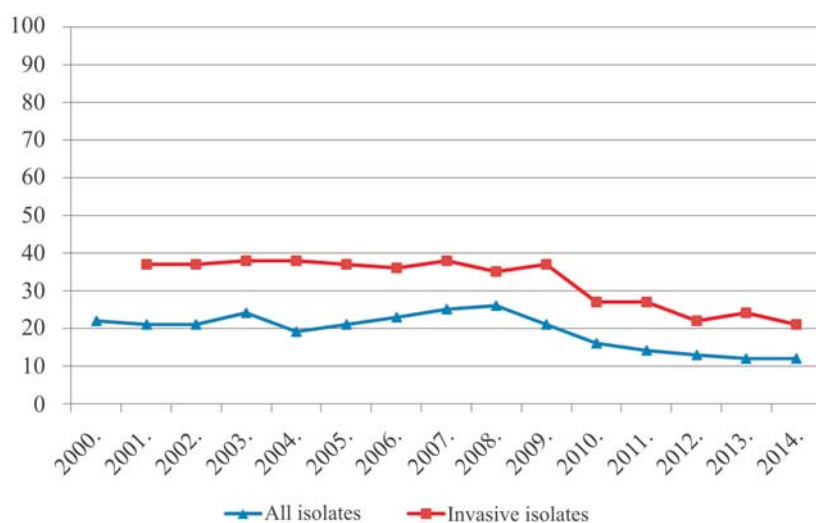
Table 1. Proportion of pneumococcal isolates with reduced susceptibility to penicillin and macrolides, Croatia, 2000 – 2014

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

* invazivni izolati / invasive isolates

** svi izolati / all isolates

"–" = nema podataka / no data available



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

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

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

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

* invazivni izolati / invasive isolates

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

HLR = high level resistance / rezistencija visokog stupnja

"–" = nema podataka / no data available

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

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

* invazivni izolati / invasive isolates

** svi izolati / all isolates

"–" = nema podataka / no data available

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

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

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

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

* invazivni izolati / invasive isolates

** svi izolati / all isolates

"–" = nema podataka / no data available

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

Rasprava

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zaključak

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

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

Zahvala

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

Literatura

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