

## Rezistencija uzročnika urogenitalnih infekcija na antibiotike

### *Antibiotic Resistance of Causative Agents of Urogenital Infections*

Saša Andrašević, Arjana Tambić Andrašević

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Odabir antibiotika za empirijsko liječenje urogenitalnih infekcija (UGI) nekada je bio jednostavan, no zbog velike i često iracionalne uporabe antibiotika danas se razvila značajna rezistencija među velikim brojem uropatogena. U Hrvatskoj je danas 50% E. coli i 30% P. mirabilis rezistentno na ampicilin, a udio sojeva E. coli, koji produciraju beta-laktamaze proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamase", ESBL) kreće se oko 2%. Ko-trimoksazol, zbog odlične eradikacije uzročnika iz urogenitalnog područja, dragocjen je lijek u liječenju infekcija mokraćnog sustava (IMS), no nažalost, diljem svijeta, pa i u Hrvatskoj, rezistencija E. coli na ko-trimoksazol iznosi više od 20% te je njegova uloga u empirijskoj terapiji IMS dovedena u pitanje. U Europi se bilježi stalni porast rezistencije E. coli na kinolone, što je uočljivo i u Hrvatskoj, gdje je rezistencija E. coli na kinolone dostigla 10%. Na mikoplazme, ureaplazme i klamidije dobru djelotvornost pokazuju tetraciklini, makrolidi i neki kinoloni. Rezistencija je u ovih patogena opisana, no još nije poprimila klinički značajne razmjere. Rezistencija gonokoka na penicilin i tetraciklin je visoka u nekim regijama svijeta, a u porastu je i rezistencija na kinolone. Prethodna uporaba antibiotika, prethodna hospitalizacija, uporaba kortikosteroida, dijabetes, kronična neurološka ili urološka bolest, boravak u domovima za stare i nemoćne, putovanje u regije s visokom incidencijom rezistentnih sojeva daljnji su rizični čimbenici za stjecanje infekcije multiplorezistentnim sojevima. Kako se većina UGI započinje liječiti empirijski, nužno je dobro poznavati sve rizične čimbenike te prevalenciju uzročnika i njihovu osjetljivost u lokalnoj sredini, ali i u drugim regijama svijeta. Sustavne informacije o stopama rezistencije mogu se dobiti preko European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), a za Hrvatsku dodatno i preko Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike, pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske, koji prikuplja podatke iz 30 centara u Hrvatskoj.

**Ključne riječi:** urogenitalne infekcije, uzročnici, stope rezistencije

**Summary** The choice of an antibiotic to treat urogenital infections (UGI) used to be easy. However, antibiotic resistance of uropathogens has become an increasing problem because of antibiotic overuse. In Croatia, 50% of E. coli and 30% of P. mirabilis isolates are resistant to ampicillin, and the rate of extended spectrum beta-lactamase ("ESBL") producing E. coli is approx. 2%. Due to an excellent rate of bacterial eradication from the urogenital tract, co-trimoxazole is a valuable therapeutic option in the treatment of urinary tract infections (UTI). However, the resistance rate of E. coli to this drug has exceeded 20% in many parts of the world, including Croatia, thus putting the co-trimoxazole role in the empiric therapy of UTI into question. In Europe, the resistance of E. coli to quinolones has been constantly increasing, and resistance rates in Croatia have reached 10%. Tetracyclines, macrolides and some quinolones have good activity against mycoplasma, ureaplasma and chlamydia. Resistance in these pathogens has been described, but has not yet reached clinical significance. Resistance to penicillin and tetracycline in gonococci is high in some parts of the world, and resistance to quinolones is increasing. Recent use of antibiotics, recent hospitalization, use of corticosteroids, diabetes, chronic neurologic or urologic disease, residence in a home for elderly and disabled, and recent travel to the areas with known high resistance rates are all considered as predisposing factors for acquiring infection with a multiresistant organism. As the onset of treatment of most urogenital infections is empirical, risk factors along with prevalence and antibiotic sensitivity patterns of uropathogens, both on national and international level, should be well known. The most reliable and up-to-date antibiotic resistance data could be obtained from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). For Croatia, they could be also obtained from the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Academy of Medical Sciences that collects data from 30 centers in Croatia.

**Key words:** urogenital infections, causative agents, resistance rates

Urogenitalne infekcije (UGI) pripadaju u najčešće bakterijske infekcije odrasle dobi (1). Infekcije mokraćnog sustava (IMS) najčešće su bakterijske infekcije u žena, obično nastaju ascendentnim putem i najčešće su uzrokovane bakterijama koje su dio fiziološke crijevne flore. Kako iste bakterije često koloniziraju periuretralno područje, teško je katkad razlučiti bakteriuriju od kontaminacije urina periuretralnom florom što često dovodi do neracionalne uporabe antibiotika. Velika uporaba antibiotika dovela je do rezistencije bakterija na ove lijekove i ugrozila učinkovitost empirijske antibiotske terapije pri liječenju UGI.

## *Uzročnici infekcija mokraćnog sustava*

Uzročnici infekcija mokraćnog sustava najčešće su bakterije koje čine fiziološku floru crijeva: enterobakterije, poglavito *Escherichia coli*, te enterokoki. U posebnim uvjetima IMS mogu izazvati i druge gram-negativne i gram-pozitivne bakterije. Kod prvih akutnih IMS daleko najčešći uzročnik je *E. coli* (2), dok se kod kompliciranih IMS s većom učestalošću javljaju i druge enterobakterije poput *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. te non-fermentori *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. Gram-pozitivni uzročnici rjeđe uzrokuju IMS. *Staphylococcus saprophyticus* povezan je s IMS u mladih žena (3, 4), dok izolacija *Staphylococcus epidermidis* u urinu najčešće predstavlja kontaminaciju urina florom kože, a samo iznimno može značiti infekciju vezanu uz urinarni kateter (5). *Staphylococcus aureus* do bubrega najčešće dolazi hematogenim putem i može stvoriti intrarenalni ili perinefritički apsces (1). Od drugih gram-pozitivnih koka enterokoki se ubrajaju u sekundarne patogene koji su češće povezani s kompliciranim IMS, dok se betahemolitički streptokoki grupe B ubrajaju u uvjetne patogene koji često koloniziraju genitourinarno područje i često mogu kontaminirati urin, a iznimno uzrokovati infekciju (5). U imunosuprimiranih osoba, osobito primalaca bubrežnog transplantata, kao mogući uzročnik IMS navodi se gram-pozitivni štapić *Corynebacterium urealyticum* (6). Kao mogući uzročnici hemoragičnog cistitisa u djece te primalaca alogenog transplantata koštane srži navode se i adenovirusi (1). *Candida* spp. može uzrokovati IMS najčešće u hospitaliziranih bolesnika s urinarnim kateterom koji su pod dugotrajnom antibiotskom terapijom (7). Laktobacili i *Gardnerella vaginalis* dio su fiziološke flore urogenitalnog sustava i nalaz ovih bakterija u urinu u pravilu znači kontaminaciju uzorka urina (5).

## *Uzročnici bakterijskog prostatitisa i uretritisa*

Pod pojmom prostatitisa razumijeva se niz različitih simptoma vezanih za područje perineuma i donji dio urogenitalnog sustava u muškaraca. Procjenjuje se da oko 50% muškaraca tijekom života doživi simptome vezane uz donji dio urogenitalnog sustava (8). U toj grupi izdvajaju se bolesnici

čije su tegobe vezane uz prisutnost bakterija, kao što je to slučaj pri akutnom i kroničnom prostatitisu, od sindroma kronične boli u zdjelici nebakterijske etiologije. U praksi, međutim, antibiotici predstavljaju prvu liniju terapije i pri upalnom obliku sindroma kronične boli u zdjelici, pri čemu se pretpostavlja da antibiotici postižu povoljan učinak na osnovi protuupalnog, a ne protubakterijskog djelovanja (9). Dok je dijagnoza bakterijskog prostatitisa česta dijagnoza u kliničkoj praksi, valjano dokumentiranih bakterijskih infekcija prostate je malo (10). Da bi se izolat iz urina smatrao sigurnim uzročnikom prostatitisa, potrebno je dokazati da se izolat u eksprimatu prostate i/ili urinu uzetom nakon masaže prostate nalazi u koncentraciji 10 puta većoj negoli u prvom mlazu urina (11, 12). Slično kao u IMS u žena, najčešći bakterijski uzročnici prostatitisa su enterobakterije, ponajprije *Escherichia coli*. Iznimno, uzročnici prostatitisa mogu biti i gram-pozitivne bakterije, npr. enterokoki. Pri akutnom prostatitisu uzročnici se u pravilu mogu naći u urinu, ako pacijent već nije započeo antimikrobnu terapiju prije bakteriološke obrade. Kronični prostatitis obično se manifestira rekurirajućim uroinfekcijama, a spektar uzročnika odgovara spektru akutnog prostatitisa. Pri kroničnom prostatitisu neki autori smatraju da etiološku ulogu mogu imati i bakterije *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* (13-17), koje se ne otkrivaju uobičajenom bakteriološkom obradom, već zahtijevaju posebna hranilišta ili dokaz antigena ili DNK u eksprimatu prostate. Pri povezivanju ovih bakterija sa simptomima prostatitisa bitno je isključiti njihovu prisutnost u obrisku uretre s obzirom na to da se u uretri mogu puno češće naći, pa tako kontaminirati uzorak prostatičnog sekreta.

Nekada najčešći uzročnik uretritisa, *Neisseria gonorrhoeae* danas je rijedak uzročnik uretritisa u razvijenim zemljama. Prema etiologiji uretritis se dijeli u gonokokni i negonokokni uretritis (NGU). Najčešći uzročnik NGU (više od 50%) jest *Chlamydia trachomatis*, koja se danas češće dokazuje metodama detekcije antigena ili DNK negoli kultivacijom. Ulogu *Ureaplasma urealyticum* u NGU teže je dokazati s obzirom na to da se ona vrlo često može izolirati i u obriscima uretre asimptomatskih muškaraca (18, 19). NGU može uzrokovati i *Mycoplasma genitalium*, koju je teško kultivirati, ali se može dokazati molekularnom dijagnostikom (20, 21). Vanjsko ušće uretre često je obilno kolonizirano normalnom florom kože te nalaz koagulaza-negativnih stafilokoka, viridans streptokoka, korinebakterija, pa i enterobakterija u obriscima uretre ne treba smatra klinički značajnim. Iznimno gram-negativne bakterije mogu uzrokovati uretritis u dijabetičara ili pacijenata nakon traumatske ozljede uretre (22). Određeni broj uretritisa može biti neinfektivne etiologije, tj. izazvan mehaničkim ili kemijskim nadražajem te psihosomatskim čimbenicima (22).

## *Rezistencija na betalaktamske antibiotike*

Zbog svoje niske toksičnosti i visoke djelotvornosti betalaktamski antibiotici su najčešći antibiotici u kliničkoj praksi te najviše zabrinjava razvoj rezistencije na njih. *E. coli* je

prirodno dobro osjetljiva bakterija i na divlje sojeve djeluju svi betalaktamski antibiotici osim penicilina G. Ampicilin je bio prvi penicilinski antibiotik s djelotvornošću na gram-negativne bakterije (*E. coli*, *P. mirabilis*, salmonelle i šigele) te je nazvan penicilinom širokog spektra. Ampicilin i I. generacija cefalosporina ne djeluju, međutim, na *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *C. diversus* te *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *P. rettgeri* zbog prirodnih beta-laktamaza u ovim vrstama. Prva stečena beta-laktamaza opisana je 1965. godine u *E. coli* i nazvana je TEM-1. Poslije su opisane TEM-2, SHV-1, OXA-1 i mnoge druge, no TEM-1 je i danas najrasprostranjenija. Ovi su enzimi nazvani beta-laktamazama širokog spektra i budući da se nalaze na plazmidima, spremno su se proširili. U Hrvatskoj je danas 50% *E. coli* i 30% *P. mirabilis* rezistentno na ampicilin (23). Kod niže produkcije ovih enzima piperacilin i cefalosporini I. generacije izgledaju djelotvorni *in vitro*, no upitna je njihova djelotvornost *in vivo* (24).

Beta-laktamaze širokog spektra ne djeluju na cefalosporine III. generacije te je pojava tih antibiotika 1980-ih godina bila velik doprinos u borbi protiv bakterija. Krajem 1980-ih godina mutacijom gena koji kodiraju beta-laktamaze širokog spektra nastale su beta-laktamaze proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-laktamase", ESBL) koje razaraju sve betalaktame osim karbapenema. Poput beta-laktamaza širokog spektra i ESBL su osjetljive na inhibitore beta-laktamaza (klavulansku kiselinu, sulbaktam i tazobaktam) ako količina proizvedenog enzima nije prevelika za kapacitet inhibitora (25).

U Hrvatskoj udio sojeva *E. coli* koji produciraju ESBL iznosi 2% (23, 26) i često se vidaju i u izvanbolničkoj populaciji. Udio ESBL-sojeva je mnogo veći među izolatima *K. pneumoniae*, a u hrvatskim bolnicama kreće se između 20% i 40% (23), što predstavlja ozbiljan problem pri empirijskom liječenju bolničkih uroinfekcija. Beta-laktamaze proširenog spektra razlikuju se u afinitetu za pojedine cefalosporine (ceftazidimaze, cefotaksimaze), što može otežati njihovu detekciju u laboratoriju, pogotovo ako se kao predstavnici cefalosporina III. generacije ne testiraju i ceftazidim i cefotaksim. Bez obzira na osjetljivost *in vitro* na neki od cefalosporina, svi ESBL-sojevi izdaju se rezistentnima na sve peniciline i cefalosporine (27). Dok je u izolata *E. coli* i *K. pneumoniae* rezistencija na cefalosporine III. generacije karakteristično posredovana proizvodnjom ESBL, u drugih vrsta gram-negativnih bakterija kao što su *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *P. rettgeri*, *P. aeruginosa* razvila se rezistencija posredovana hiperprodukcijom inducibilnih AmpC beta-laktamaza. U sojeva *Enterobacter* spp. i *Citrobacter freundii* stopa mutacije koja dovodi do hiperprodukcije AmpC beta-laktamaza je tako visoka da se računa da će u 20% slučajeva sepse uzrokovane ovim vrstama u tijeku terapije cefalosporinima III. generacije doći do probira dereprimiranih mutanata i neuspjeha terapije. Ovakva stopa mutacije možda ne igra ulogu pri nekomplikiranim infekcijama mokraćnog sustava, ali dolazi do izražaja kod infekcija gdje infekciju podupire prisutnost stranog tijela, npr. katetera. Kod *P. aeruginosa* stopa mutacije nije viso-

ka te uz normalni imunosti odgovor ne postoji opasnost od selekcije dereprimiranih mutanata tijekom terapije. U hrvatskim bolnicama učestalost dereprimiranih mutanata *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii* i *Serratia* spp. iznosi 20–30% (23). Inducibilne cefalosporinaze nisu osjetljive na inhibitore beta-laktamaza te kombinacije betalaktama i inhibitora beta-laktamaza nisu djelotvorne u ovakvih izolata. *E. coli* i *Klebsiella* spp. prirodno ne proizvode inducibilne AmpC beta-laktamaze, ali ih mogu steći preko plazmida, što je u, za sada sporadičnih, izolata opisano i u Hrvatskoj (28).

Djelotvornost kombinacija s inhibitorima beta-laktamaza ovisi o vrsti i klasi beta-laktamaza i stabilnosti osnovnog betalaktamskog antibiotika, ali i o količini produkcije beta-laktamaza koja može varirati i do 150 puta. Rezistencija na kombinacije s inhibitorima može se izraziti i u slučaju kad je uz produkciju beta-laktamaza istodobno prisutan i neki drugi mehanizam rezistencije na betalaktame. U Hrvatskoj rezistencija *E. coli* iznosi na ampicilin/sulbaktam 12%, na koamoksiklav 5%, a na piperacilin/tazobaktam 1% (23).

Karbapenemi su stabilni na djelovanje spomenutih beta-laktamaza, no postoje beta-laktamaze tzv. karbapenemaze koje razaraju i ove moćne antibiotike. Karbapenemaze su se prvo javile u *P. aeruginosa*, no opisuju se već i u enterobakterija. Osim posredstvom karbapenemaza rezistencija na karbapeneme može biti uzrokovana i smanjenom propusnošću vanjske membrane zbog gubitka ili promjene porina te pojačanim efluksom karbapenema iz stanice ili kombinacijom ovih mehanizama. U Hrvatskoj rezistencija na karbapeneme u *P. aeruginosa* iznosi 10%, a u nekim bolnicama prelazi i 20% (23). Rezistencija na karbapeneme u enterobakterija u Hrvatskoj nije opisana.

Dok je u gram-negativnih bakterija osnovni mehanizam rezistencije na betalaktamske antibiotike proizvodnja enzima (beta-laktamaza) koji razaraju antibiotik, u gram-pozitivnih bakterija osnovni mehanizam rezistencije na betalaktamske antibiotike je promjena ciljnog mjesta. Razvoj rezistencije na betalaktame veći je problem kod stafilokoka i pneumokoka negoli u enterokoka koji su među gram-pozitivnim organizmima najčešći uzročnici IMS. Enterokoki su, iako manje virulentni od gram-negativnih uzročnika IMS, intrinzično rezistentniji od drugih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. Prva linija terapije enterokoknih infekcija je ampicilin. Gentamicin se nikad ne preporučuje kao monoterapija infekcija uzrokovanih enterokokima, ali u kombinaciji s ampicilinom pokazuje sinergistični učinak nuždan pri liječenju teških, sistemnih infekcija (endokarditisa). Najčešća vrsta enterokoka koja uzrokuje izvanbolničke infekcije je *Enterococcus faecalis* koji pokazuje dobru osjetljivost na ampicilin (23). Rezistencija na ampicilin vezana je uz *Enterococcus faecium* koji češće uzrokuje bolničke infekcije. U slučaju rezistencije na ampicilin lijek izbora za teške enterokokne infekcije su glikopeptidi (vankomicin) ili linezolid. Vankomicin-rezistentni enterokoki (VRE) proširili su se po bolnicama u Americi nakon velike uporabe vankomicina za liječenje MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). U Europi je manje bolnica zahvaćeno epidemijama VRE (26), a i u Hrvatskoj su VRE-izolati rijetki (23).

## Rezistencija na ko-trimoksazol

Ko-trimoksazol, zbog odlične eradikacije uzročnika iz urogenitalnog područja, dragocjen je lijek u liječenju infekcija mokraćnog sustava, no, nažalost, u mnogim zemljama Europe i SAD-a više od 20% izolata *E. coli* rezistentno je na ovaj antibiotik (29-31), pa je njegova uloga u empirijskoj terapiji IMS dovedena u pitanje. Čini se da je u ovako široko rasprostranjenoj rezistenciji *E. coli* na ko-trimoksazol pridonijelo klonsko širenje jednog uspješnog soja, koji pokazuje virulentni profil karakterističan za sojeve koji uzrokuju ekstraintestinalne infekcije u kombinaciji s konzerviranim multiplorezistentnim fenotipom. Više od 50% ko-trimoksazol-rezistentnih *E. coli* u SAD-u pripada klonskoj grupi A (engl. "clonal group A", CGA), a isti je klon uočen i u Europi (32). U Hrvatskoj, u svim regijama rezistencija *E. coli* na ko-trimoksazol iznosi više od 20%, a u ostalih enterobakterija je ta stopa i viša (23).

## Rezistencija na kinolone

Zbog dobrog prodora u prostatu, odlične eradikacije patogena iz genitourinarnog sustava, dobrog prodora u biofilm koji obavlja katetere, kinoloni su bitan lijek u terapiji bolesnika s IMS. Fluorokinoloni pokazuju odličnu djelotvornost na gram-negativne bakterije s niskim minimalnim inhibitornim koncentracijama (MIK) za enterobakterije. Ciprofloksacin i norfloksacin djeluju i na *P. aeruginosa*, no MIK-ovi za pseudomonas su viši negoli za enterobakterije te do razvoja rezistencije lakše dolazi u pseudomonasa nego u enterobakterija. U Hrvatskoj rezistencija na ciprofloksacin iznosi oko 10% u *E. coli*, a u ostalih enterobakterija zabilježene su stope u rasponu od 5% (*P. mirabilis*) do 14% (*K. pneumoniae*) (23). Rezistencija na ciprofloksacin u *P. aeruginosa* u Hrvatskoj prosječno iznosi 25% (23). Do rezistencije na fluorokinolone dolazi zbog mutacija gena koji kodiraju podjedinice enzima giraze (*gyrA*, *gyrB*) i DNK topoizomeraze IV (*parC*) odgovornih za sintezu DNK. Uz to razvoju rezistencije pridonosi smanjena propusnost stijenke bakterije te aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice. U novije vrijeme opisan je i mehanizam zaštite giraze i DNK-topoizomeraze IV kodiran *qnr*-genom koji se nalazi na plazmidu te se strahuje da će se brzo proširiti. U Europi se bilježi stalni porast rezistencije *E. coli* na kinolone, u šest europskih zemalja rezistencija na fluorokinolone je veća od 25%, a od 28 zemalja koje sudjeluju u europskom projektu praćenja rezistencije na antibiotike (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) 25 ih je pokazalo trend porasta rezistencije (26). I Hrvatska bilježi blagi, ali konstantni porast rezistencije na kinolone u *E. coli* (23). Rezistencija na kinolone je u *E. coli* obično udružena s odsutnošću velikog broja faktora virulencije te kinolon-rezistentni sojevi pokazuju manju invazivnost i rjeđe uzrokuju pijelonefritis i prostatitis (33).

## Rezistencija uropatogena na druge grupe antibiotika

Iako su već dugo u kliničkoj uporabi, aminoglikozidi pokazuju dobru djelotvornost na *E. coli* (26). U Hrvatskoj rezistencija *E. coli* na gentamicin iznosi 6%, a na netilmicin i amikacin 1% (23). Druge enterobakterije i *P. aeruginosa* pokazuju, međutim rezistenciju na aminoglikozide iznad 20% i 30% (23). Rezistencija na nitrofurantoin se u *E. coli* sporo razvija i u Hrvatskoj iznosi 3% (23), no treba imati na umu da *P. mirabilis* pokazuje intrinzičnu rezistenciju na ovaj antibiotik. Nitrofurantoin se upotrebljava samo u liječenju cistitisa, jer za sistemne infekcije ne postiže dovoljne koncentracije u serumu (34).

## Rezistencija u klamidija i mikoplazmi

Antibiotici koji pokazuju odličnu djelotvornost na klamidije su tetraciklini, makrolidi, rifampicin i neki kinoloni. Iako klamidije ne posjeduju peptidoglikan, čini se da penicilin i ampicilin, ali ne i cefalosporini, imaju ograničenu djelotvornost prema ovim bakterijama (35). U adolescenata su opisane rekurirajuće klamidijske infekcije nakon terapije azitromicinom pri čemu se pretpostavlja da se, osim o reinfekciji, može raditi i o perzistirajućoj infekciji (36). U laboratorijskim uvjetima moguće je inducirati rezistenciju klamidija i na druge grupe antibiotika, no općenito se smatra da rezistencija među divljim sojevima klamidija još nije značajan klinički problem (35).

Betalaktamski antibiotici ne djeluju na mikoplazme. Na mikoplazme i ureaplazme dobro djeluju tetraciklini, kinoloni, a na neke mikoplazme i makrolidi. Makrolidi dobro djeluju na *M. genitalium*, ali ne i na *M. hominis*, koja je intrinzično rezistentna na makrolide (37). Ureaplazme pokazuju određenu osjetljivost na makrolide s tim da su azitromicin i klaritromicin *in vitro* djelotvorniji od eritromicina (37). Među mikoplazmama i ureaplazmama opisana je stečena visoka rezistencija na tetracikline posredovana tetM-transpozonom (38, 39), a s obzirom na visoku stopu mutacije za rezistenciju na kinolone u *M. hominis*, opisuju se i sojevi različitih stupnjeva rezistencije na kinolone (40, 41). Među pacijentima ambulante za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević" rezistencija *Ureaplasma urealyticum* na makrolide, tetraciklin i kinolone ne prelazi 5%, a osim intrinzične rezistencije na makrolide ni rezistencija u *M. hominis* nije visoka (42).

## Rezistencija u gonokoka

Tradicionalno se u terapiji *N. gonorrhoeae* primjenjivao penicilin. Tijekom vremena razvila se rezistencija na penicilin posredovana plazmidski kodiranim penicilinazama ili kromosomski uvjetovanom promjenom ciljnih molekula (43). Paralelno se razvijala i rezistencija na tetraciklin, a do danas je uočena i rezistencija na azitromicin i fluoroki-

nolone (43). Rezistencija je na III. generaciju cefalosporina (ceftriakson) niska, no monoterapija cefalosporinima ne preporučuje se zbog česte koinfekcije klamidijama. Prema podacima praćenja kretanja gonoreje u SAD-u (the Gonococcal Isolate Surveillance Project, GISP) rezistencija na penicilin, tetraciklin ili oba antibiotika je u 2003. godini iznosila 16,4%, na azitromicin 2,2%, rezistencija na ceftriakson nije uočena, a rezistencija na fluorokinolone u stalnom je porastu te se kinoloni više ne preporučuju u empirijskoj terapiji (44). U Hrvatskoj su izolati *N. gonorrhoeae* vrlo rijetki te ne raspolažemo podacima o lokalnoj osjetljivosti gonokoka.

## Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike

Izbor antibiotika za liječenje urogenitalnih infekcija je nekad bio jednostavan, jer su najčešći uzročnici bili dobro poznati i imali predvidljivu osjetljivost na antibiotike. Zbog prevelike uporabe antibiotika danas se donekle promijenio spektar uzročnika UGI, a pogotovo su uočljive promjene u njihovoj osjetljivosti na antibiotike. Sve to dovodi do nužnosti sve sofisticiranije dijagnostike i odabira širokospaktralnih antibiotika, što poskupljuje dijagnostiku i terapiju IMS i UGI.

Prethodna uporaba antibiotika jasni je rizični čimbenik za stjecanje IMS rezistentnim uzročnikom, što se pokazalo i u studiji na našim izolatima (45). Prethodna hospitalizacija, uporaba kortikosteroida, dijabetes, kronična neurološka ili urološka bolest, boravak u domovima za stare i nemoćne, putovanje u regije s visokom incidencijom rezistentnih sojeva daljnji su rizični čimbenici za stjecanje infekcije multiplo rezistentnim sojevima (34). Razvoju rezistencije na anti-

biotike posebno pogoduje dugotrajno davanje niskih doza antibiotika te treba težiti antibiotskoj terapiji u najkraćem trajanju koje još postiže povoljan terapijski učinak.

Kako se većina UGI započinje liječiti empirijski, nužno je dobro poznavati sve rizične čimbenike te lokalnu prevalenciju uzročnika i njihovu osjetljivost. S obzirom na veliku razmjenu ljudi i dobara u današnje je vrijeme nužno poznavati i rezistenciju na antibiotike u različitim regijama svijeta. U Europi tako postoji European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) u kojem sudjeluje i Hrvatska (26), a u Hrvatskoj već 10 godina djeluje pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike koji prikuplja podatke iz 30 centara u Hrvatskoj (23).

Spektar i rezistencija uzročnika uvelike ovise i o kategoriji IMS, pa se tako najrezistentniji uzročnici očekuju u grupi bolesnika s kompliciranim IMS koje kao rizični čimbenik imaju urinarni kateter, a najbolja se osjetljivost očekuje u bakterija koje uzrokuju nekomplikirane infekcije, bilo cistitis, bilo pijelonefritis (45). Većina antibiotika koji se rabe u liječenju IMS izlučuje se urinom i na mjestu infekcije postižu visoke koncentracije te se smatralo da time mogu postići eradikaciju bakterija usprkos rezistenciji *in vitro*. McNulty i sur. su, međutim, pokazali da su među pacijentima liječenima ko-trimoksazolom pacijenti s ko-trimoksazol-rezistentnim uzročnikom šest puta češće dolazili na kontrolu s perzistirajućim simptomima IMS negoli pacijenti čija je infekcija bila uzrokovana ko-trimoksazol-osjetljivim uzročnikom (46). To upućuje na to da rezistencija *in vitro* ima kliničko značenje te da je u eri raširene rezistencije na antibiotike opravdano poticati etiološku dijagnostiku IMS.

## Literatura

- SOBEL JD, KAYE D. Urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. ur. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2005: 875-905.
- RONALD A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002;113:14S-19S.
- SCHNEIDER PF, RILEY TV. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. Eur J Epidemiol 1996;12:51-4.
- PEAD L, CRUMP J, MASKELL R. Staphylococci as urinary pathogens. J Clin Pathol 1977;30:427-31.
- KUČIŠEĆ TEPEŠ N, BEJUK D. Europske upute za analizu urina. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 2000.
- SORIAN F, AGUADO JM, PONTE C i sur. Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: report of 82 cases and review. Rev Infect Dis 1990;12:1019-34.
- JACOBS LG. Fungal urinary tract infections in the elderly: treatment guidelines. Drugs Aging 1996;8:89-96.
- STAMEY T. Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore: Williams & Wilkins; 1980.
- CLUTTERBUCK D. Sexually transmitted infections and HIV. Edinburgh: Elsevier Mosby, 2004.
- KRIEGER JN. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. ur. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2005: 1381-6.
- MEARS EM, STAMEY TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492-518.
- NICKEL JC. The Pre and Post Massage test (PPMT): A simple screen for prostatitis. Tech Urol 1997;3:38-43.
- WEIDNER W, ARENS M, KRAUSS H i sur. *Chlamydia trachomatis* in 'abacterial' prostatitis: Microbiological, cytological and serological studies. Urol Int 1983;38:146-9.

14. WEIDNER W, BRUNNER H, KRAUSE W. Quantitative culture of *Ureaplasma urealyticum* in patients with chronic prostatitis or prostatosis. *J Urol* 1980;124:622-5.
15. KRIEGER JN, RILEY DE. Bacteria in the chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: Molecular approaches to critical research questions. *J Urol* 2002;167:2574-83.
16. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I i sur. Aethiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:471-4.
17. ŠKERK V, KRHEN I, SCHÖNWALD S i sur. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24 (Suppl1):53-6.
18. CASSELL GH, COLE BC. Mycoplasmas as agents of human disease. *N Engl J Med* 1981;304:80-9.
19. TAYLOR-ROBINSON D, McCORMACK WM. The genital mycoplasmas. *N Engl J Med* 1980;302:1003-10, 1063-67.
20. TOTTEN PA, SCHWARTZ MA, SJOSTROM KE i sur. Association of *Mycoplasma genitalium* with nongonococcal urethritis in heterosexual men. *J Infect Dis* 2001;183:269-76.
21. MENA L, WANG X, MROCZKOWSKI TF, MARTIN DH. *Mycoplasma genitalium* infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. *Clin Infect Dis* 2002;35:1167-73.
22. McCORMACK WM, REIN MF. Urethritis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2005: 1348-57.
23. TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ A, TAMBIĆ T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2005. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2006:7-95.
24. LIVERMOORE DM. Beta-lactamase mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:25-41.
25. LIVERMORE DM, WINSTANLEY TG, SHANNON KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:87-102.
26. EARSS Annual Report 2005. [www.rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/earss)
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 16th Informational supplement. CLSI document M 100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2006.
28. GIAKKOUPIS P, TAMBIC-ANDRASEVIC A, VOURLI S, SKRLIN J, SESTAN-CRNEK S, TZOUVELEKIS LS, VATOPOULOS AC. Transferable DHA-1 cephalosporinase in *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(1):77-80.
29. KAHLMETER G. The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens – interim report. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(S1):15-22, 63-5.
30. GEERLINGS SE, VAN DEN BROEK PJ, VAN HAARST P i sur. Optimization of the antibiotic policy in the Netherlands: SWAB guidelines for antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections (UTIs), 2006. <http://www.swab.nl>
31. GUPTA K, SCHOLLES D, STAMM WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999; 281:736-8.
32. JOHNSON JR, MURRAY AC, KUSKOWSKI MA i sur. Distribution and characteristics of *Escherichia coli* clonal group A. *Emerg Infect Dis* 2005;11:141-5.
33. JOHNSON JR, KUSKOWSKI MA, GAJEWSKI A, SOTO S, HORCAJADA JP, JIMENEZ DE ANTA MT, VILA J. Extended virulence genotypes and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from patients with cystitis, pyelonephritis, or prostatitis. *J Infect Dis* 2005; 191(1):46-50.
34. GUPTA K, HOOTON TM, STAMM WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
35. STAMM WE, JONES RB, BATTEIGER BE. *Chlamydia trachomatis* (Trachoma, Perinatal Infections, Lymphogranuloma Venereum, and Other Genital Infections). U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R; ur. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2005: 2240-54.
36. FORTENBERRY JD, BRIZENDINE EJ, KATZ BP i sur. Subsequent STDs among adolescent women with *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* or *T. vaginalis*. *Sex Transm Dis* 1999;26:26-32.
37. KENNY GE, CARTWRIGHT FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae* and *Ureaplasma urealyticum* to GAR 936, dalpofristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalpofristin and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3604.
38. ROBERTS MC, KENNY GE. Dissemination of the tetM tetracycline resistance determinant to *Ureaplasma urealyticum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:350.
39. ROBERTS MC, KOUTSKY LA, HOLMES KK i sur. Tetracycline-resistant *Mycoplasma hominis* strains contain streptococcal tetM sequences. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:141.
40. BEBEAR CM, RENAUDIN H, CHARRON A i sur. *In vitro* activity of trovafloxacin compared to those of five antimicrobials against mycoplasmas including *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* fluoroquinolone-resistant isolates that have been genetically characterized. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2557.
41. KENNY GE. Genital Mycoplasmas: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma* Species. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. ur. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2005:2280-3.
42. MAREKOVIĆ I, MATEŠA S, ŠKERK V i sur. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* – susceptibility to antimicrobial agents. *J Chemother* 2007;19: u tisku.
43. JANDA WM, KNAPP JS. Neisseria and Moraxella catarrhalis. U: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, ur. Manual of clinical microbiology, 8th ed. Washington: ASM Press; 2003:585-608.
44. <http://www.cdc.gov/std/Gonorrhea/arg/stdfact-resistant-gonorrhea.htm>
45. ANDRAŠEVIĆ S. Istraživanje uzročnika infekcija mokraćnog sustava i njihove osjetljivosti na antimikrobna sredstva u ambulantno liječenih i hospitaliziranih bolesnika u Klinici za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević". Magistarski rad. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2006.
46. McNULTY CAM, RICHARDS J, LIVERMORE DM i sur. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1000-8.