

# Rezistencija *Streptococcus pyogenes* na makrolide i klindamicin u Primorsko-goranskoj županiji

Nada BRNČIĆ, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Katarina ROŠIĆ, viša medicinska sestra

Klinika za infektivne bolesti, Klinički  
bolnički centar Rijeka, Rijeka

## Ključne riječi

*Streptococcus pyogenes*  
Primorsko-goranska županija  
makrolidi  
klindamicin  
rezistencija

## Key words

*Streptococcus pyogenes*  
Primorsko-goranska County  
macrolide  
clindamycin  
resistance

Primljeno: 2007-09-10

Received: 2007-09-10

Prihvaćeno: 2007-09-28

Accepted: 2007-09-28

## Uvod

Streptokokne infekcije jedne su od najznačajnijih bakterijskih infekcija u ljudi [1]. Dominantno mjesto infekcije *Streptococcus pyogenes* je ždrijelo. Uzročnik je etiološki povezan sa 15–36 % akutnih tonzilofaringitisa u dječjoj dobi [2]. Infekcije kože prezentiraju se kao impetigo i erizipel, rjeđe kao teži invazivni oblici poput streptokoknog celulitisa, nekrotizirajućeg fasciitisa ili miozitisa [3]. Antimikrobnim sredstvom izbora, u liječenju streptokoknih infekcija i dalje se smatra penicilin. Do sada nije opisana rezistencija na penicilin [4]. I ostali beta-laktamski antibiotici visoko su učinkoviti [5].

Osvrt

*Streptococcus pyogenes* uzročnik je brojnih zaraznih bolesti, od grlobolje i impetiga do teških invazivnih infekcija. Sojevi *S. pyogenes* rezistentni na makrolidne antibiotike susreću se sve češće diljem svijeta te se smatra da posjeduju veće invazivne sposobnosti.

U Primorsko-goranskoj županiji streptokokne infekcije čine 14 % svih prijavljenih zaraznih bolesti u razdoblju od 2001. do 2006. godine. Godišnje se prijavljuje od 297 do 511 slučajeva streptokokne angine, od 132 do 178 slučajeva erizipela te od 222 do 404 slučaja skarlatine. Rezistencija *S. pyogenes* na makrolide kretala se u rasponu od 10 do 27 %, a na klindamicin od 3 do 21 %. U istom se razdoblju na području Republike Hrvatske rezistencija na makrolide kretala od 11 do 16 %, a na klindamicin od 3 do 9 %.

Rastuća rezistencija *S. pyogenes* na makrolide sve više nameće potrebu za revizijom kliničkih smjernica za uporabu antimikrobnih sredstava u empirijskom zbrinjavanju zaraznih bolesti u pojedinim područjima Republike Hrvatske.

## *Streptococcus pyogenes* resistance to macrolides and clindamycin in the Primorsko-goranska county

Review

*Streptococcus pyogenes* causes a wide range of human diseases, from sore throat and impetigo to severe invasive infections. Species of macrolide-resistant *S. pyogenes* have increasingly been encountered all over the world and it has been suggested they possess a more invasive potential.

The infections caused by *S. pyogenes* represent 41 % of all reported infectious diseases in the Primorsko-Goranska County in the period between 2001 and 2006.

Annually there were 297 to 511 cases of streptococcal pharyngitis, 132 to 178 cases of erysipelas and 222 to 404 cases of scarlatina.

*S. pyogenes* resistance to macrolides was detected in the range of 10 to 27 % and to clindamycin from 3 to 21 % respectively. In the same period, the resistance to macrolides in Croatia ranged from 11 to 16 % and to clindamycin from 3 to 9 %. Increasing *S. pyogenes* resistance to macrolides poses a need for review of clinical guidelines for use of antimicrobial drugs in the empirical treatment of infectious diseases in certain areas of the Republic of Croatia.

U nemogućnosti primjene nekog od beta-laktamskih antibiotika, zadovoljavajućom se opcijom čine makrolidni antibiotici odnosno klindamicin [3]. Kako je narav današnjih streptokoknih infekcija takva, da se u većini slučajeva najprikladnijom čini primjena antimikrobnog sredstva peroralnim putem, to je peroralna terapija i najčešća.

Iako je danas, u razvijenim zemljama većina streptokoknih infekcija blaže naravi i prognostički povoljnih osobina, posljednjih se godina sve češće bilježe i teški invazivni oblici [6]. U Republici Hrvatskoj postoji zakonska obveza prijavljivanja tonzilofaringitisa, skarlatine i

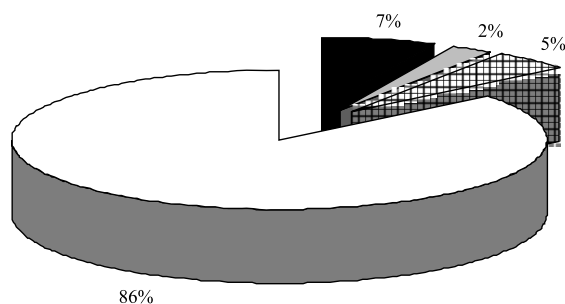
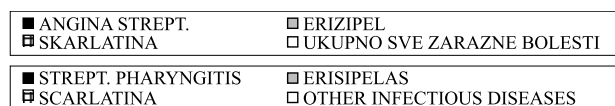
erizipela dok se zasebno ne bilježi pojava težih invazivnih oblika infekcije. Sa široko dostupnim peroralnim antimikrobnim lijekovima, paralelno se povećavaju sojevi otporni na različita antimikrobna sredstva.

Rastuća je pojava rezistencije na makrolidne antibiotike [7]. U okviru značajne genotipske heterogenosti *S. pyogenes*, sve se više uočava sklonost sojeva rezistentnih na makrolide da uzrokuju teže kliničke slike i invazivne oblike bolesti [8].

## Epidemiološke značajke pobola

Streptokokne bolesti još su uvijek značajno zastupljene zarazne bolesti u našoj nacionalnoj patologiji. Epidemiološki podaci o pobolu od streptokoknih bolesti na području Primorsko-goranske županije (PGŽ) prikazani u ovom radu su slučajevi bolesti koji su prijavljeni javnozdravstvenim vlastima, sukladno zakonskoj obvezi prijavljivanja zaraznih bolesti. [9]

Zbog njihova blažeg karaktera, prijavljivanje ovih zaraznih bolesti općenito je slabo. Zato su i podaci o pobolu uglavnom nepouzdati jer je stvarni broj oboljelih redovito višestruko veći od prijavljenog. Streptokokne infekcije u PGŽ čine 14 % od svih prijavljenih zaraznih bolesti u šestogodišnjem razdoblju od 2001. do 2006. g.



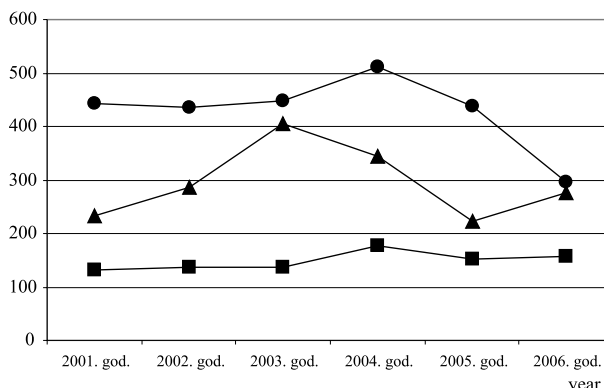
Napomena: ovdje nisu uvršteni podaci za gripu radi njenog specifičnog epidemijskog javljanja

Annotation: data for influenza was not included because of its specific epidemic appearance

**Slika 1.** Udio streptokoknih infekcija u ukupnom broju prijavljenih zaraznih bolesti u PGŽ, u razdoblju od 2001. do 2006. g.

**Figure 1.** The proportion of streptococcal infections in the total number of registered infectious diseases in the Primorsko-goranska County for the period 2001 – 2006

Godišnje se prijavljuje između 297–511 slučajeva streptokokne angine, od 132 do 178 slučajeva erizipela te između 222 do 404 slučajeva skarlatine.



**Slika 2.** Kretanje streptokokne angine, erizipela i skarlatine u PGŽ u razdoblju od 2001. do 2006. g.

**Figure 2.** Trend of streptococcal pharyngitis, erysipelas and scarlatina in the Primorsko-goranska County for the period 2001 – 2006

## Otpornost *Streptococcus pyogenes* na makrolide i klindamicin

Opće je poznato da infekcije gornjih dišnih puteva, posebice u pedijatrijskoj populaciji, predstavlja najčešći razlog posjeta liječniku. Iako su te infekcije uglavnom virusne etiologije, one su i dalje najčešći povod propisivanja antibiotika u izvanbolničkoj sredini, što je opet posebice naglašeno u pedijatrijskoj praksi [10].

Unatoč visokoj učinkovitosti liječenja penicilinom i ostalim beta-laktamima, u medicinskoj se praksi sve više razabire tendencija uporabe ne-betalaktamskih antibiotika, posebice makrolida u liječenju respiratornih infekcija. Brojni su razlozi koji pridonose tome. Preosjetljivost bolesnika na penicilinske i cefalosporinske antimikrobne lijekove, stvarna ili pretpostavljena, najčešći je razlog zbog kojega se liječnici odlučuju za terapiju ne-betalaktamskim sredstvom. Praktična nemogućnost precizne mikrobiološke dijagnostike respiratornih infekcija, sljedeći je važni razlog zbog kojega se u liječenju odabiru sredstava sa širim spektrom antimikrobnog djelovanja, koja su učinkovita i protiv 'atipičnih' uzročnika respiratornih infekcija. Čimbenici nemedicinske naravi sve su prisutniji u liječenju streptokoknih infekcija. Radi se, prije svega, o tržišnom pozicioniranju pojedinih lijekova i odjecima marketinških aktivnosti njihovih proizvođača na svijest liječnika i bolesnika.

Prekomjerna uporaba makrolida relativno brzo dovodi do razvoja rezistencije *S. pyogenes* [3]. Molekularnu podlogu rezistencije čini jedan od dvaju alternativnih mehanizama: metilacija ribosoma ili stimulacija efluksa makrolidnih molekula iz stanica uzročnika. U našoj sredini

prevladava potonji mehanizam rezistencije, a izolati rezistentni na makrolide, načelno, ne pokazuju i rezistenciju na klindamicin (takozvani M-fenotip otpornosti) [10].

Izvor podakata o rezistenciji *S. pyogenes* na makrolide i klindamicin na području Primorsko-goranske županije i u Republici Hrvatskoj, izneseni u ovom radu su izvješća Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj koji djeluje pri Kolegiju javnog zdravstva Akademije medicinskih znanosti Hrvatske [11].

U PGŽ rezistencija *S. pyogenes* na makrolide varira iz godine u godinu, te se kretala u rasponu od 10 do 27 %. U istom razdoblju na području Republike Hrvatske prosječna rezistencija na makrolide iznosi od 11 do 16 %.

U PGŽ rezistencija *S. pyogenes* na klindamicin kontinuirano raste do 2005. godine i kreće se od 3 do 21%, a na razini Republike Hrvatske od 3 do 9 %.

Rezistencija *S. pyogenes* na makrolide susreće se s većom učestalošću od rezistencije na klindamicin [10]. Pojava je to koja se iz godine u godinu konzistentno uočava na području Primorsko-goranske regije i na području Republike Hrvatske u cjelini. Ovakav je nalaz rezistencije izravan odraz fenotipa uzročnika i za očekivati je da

će se sličan obrazac rezistencije i u buduće susretati na ovim područjima.

Načelno, razina rezistencije u pojedinim sredinama kolerira s potrošnjom antimikrobnih lijekova. Iznimno, na širenje rezistencije utječu i drugi čimbenici, inherentni uglavnom bolničkim sredinama. Težina bolesti hospitaliziranog bolesnika i duljina boravka u bolnici te ustrajnost u sustavnom provođenju mjera sprječavanja bolničkih infekcija, odlučni su čimbenici koji utječu na pojavu rezistencije [12].

Dok se približno 10 % ukupne potrošnje antibiotika odnosi na bolnice, 90 % antibiotika potroši se u izvanbolničkom liječenju [13]. Običaj je da se svi slučajevi faringitisa i tonzilitisa, bez dokaza uzročnika, liječe peroralnim antibioticima [14]. Uporaba antibiotika bez dokaza uzročnika uz peroralni način primjene, pogodovali su razvoju rezistencije uzročnika na antimikrobne lijekove koji su se do sada upotrebljavali kao učinkovita i pouzdana terapijska sredstva.

Makrolidni antibiotici široko su upotrebljavani lijekovi, prije svega na razini primarne zdravstvene zaštite. Glede potrošnje antimikrobnih lijekova u izvanbolničkim uvjetima, makrolidi se nalaze na visokom trećem mjestu,

**Tablica 1.** Rezistencija *S. pyogenes* na azitromicin, eritromicin i klaritromicin u PGŽ i RH u razdoblju od 2001. do 2006. g.

**Table 1.** *Streptococcus pyogenes* resistance to azithromycin, erythromycin and clarithromycin in the Primorsko-goranska County and Croatia for the period 2001 – 2006

Godina/Year	Primorsko-goranska županija/ Primorsko-goranska County		Republika Hrvatska/Croatia	
	Broj izolata/ No. of isolates	% rezistentnih % of resistant	Broj izolata/ No. of isolates	% rezistentnih % of resistant
2001.	1491	10*	4187	12*
2002.	1112	20	3447	11
2003.	1691	12	7254	16
2004.	1650	21	11376	14
2005.	1162	27	9026	15
2006.	1380	13	12315	11

\* klaritromicin nije testiran/

\* clarithromycin was not tested

**Tablica 2.** Rezistencija *S. pyogenes* na klindamicin u PGŽ i RH u razdoblju od 2001. do 2006. g.

**Table 2.** *Streptococcus pyogenes* resistance to clindamycin in Primorsko-goranska County and Croatia for the period 2001 – 2006

Godina/Year	Primorsko-goranska županija/ Primorsko-goranska County		Republika Hrvatska/Croatia	
	Broj izolata/ No. of isolates	% rezistentnih % of resistant	Broj izolata/ No. of isolates	% rezistentnih % of resistant
2001.	1491	3	4181	4
2002.	1112	10	3446	3
2003.	1691	10	7254	9
2004.	1650	17	11376	8
2005.	1162	21	9027	9
2006.	1380	7	12313	8

neposredno iza kombinacije penicilina širokog spektra s inhibitorima betalaktamaza (amoksicilin/klavulanat) i penicilina širokog spektra djelovanja (amoksicilin). Potrošnja je makrolida na području Republike Hrvatske, tijekom čitavog šestogodišnjeg razdoblja, bila u stalnom porastu. Povećanje potrošnje makrolida u 2006. g. je za 45% veće u odnosu na potrošnju iz 2001. g. [13]. Tržišni plasman i tržišna potrošnja makrolidnih antibiotika u Republici Hrvatskoj, gotovo se isključivo odnosi na farmaceutske oblike za peroralnu uporabu. Jednostavnost, kratkoća (azitromicin) i sigurnost njihove primjene, uglavnom u jednoj jedinoj dnevnoj dozi, kao i razmjerno mali broj neželjenih učinaka koji prati liječenje ovim lijekovima, najčešće su njihove isticane osobine i čimbenici koji su, u konačnici, uvelike utjecali na njihovo pozicioniranje, kako na tržištu tako i u stručnim krugovima. Istovremeno se klindamicin pokazao puno manje privlačnom opcijom. Formulacija klindamicina za oralnu uporabu iziskuje višekratnu dnevnu primjenu, a i samo je liječenje dugotrajnije (traje deset dana u slučaju streptokoknog tonziloфарингитиса). Sigurnost primjene klindamicina manja je, u odnosu na makrolidne antibiotike, prije svega zbog njegove gotovo paradigmatične povezanosti s razvojem antibiotikom prouzročene kolitisa.

Rastuća rezistencija *S. pyogenes* na makrolide sve više nameće potrebu za revizijom kliničkih smjernica za uporabu antimikrobnih sredstava u empirijskom zbrinjavanju zaraznih bolesti u pojedinim područjima Republike Hrvatske. Do takve se revizije ovom problemu može pristupiti jedino savjesnim planiranjem empirijskog antimikrobnog liječenja, uzimajući u obzir rezistenciju bakterija u pojedinim regijama.

## Literatura

- [1] Kalenić S. Streptokoki. U: Kalenić S, Mlinarić-Misoni E, i sur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2. izd. Merkur A.B.D. Zagreb, 2001:141–160.
- [2] Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* 2005;294(18):2315–22.
- [3] Begovac J, Boras A. Streptokokne infekcije. U: Begovac J, Božić D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Infektologija. Profil. Zagreb, 2006:566–579.
- [4] Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997;25:574–83.
- [5] Adam D, Scholz H, Helmerking M. Five days ceftibuten versus 10 days penicilin in the treatment of 2099 patients with A-streptococcal tonsillopharyngitis. *Fortschr Med Orig* 2001;119 (suppl 2): 63–70.
- [6] Norton R, Smith HV, Wood N, Siegbrecht E, Ross A, Ketheesan N. Invasive group A streptococcal diseases in North Queensland (1996–2001). *Indian J Med Res* 2004;119 (suppl):148–51.
- [7] Gagliotti C, Nobilio L, Milandri M. Macrolide prescriptions and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis* 2006; 42(8):1153–6.
- [8] Facinelli B, Spinaci C, Magi G, Giovanetti E, E Varaldo P. Association between erythromycin resistance and ability to enter human respiratory cells in group A streptococci. *Lancet* 2001; 358(9275):30–3.
- [9] Epidemiološki odjel, Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, Rijeka.
- [10] Tambić Andrašević A. Rezistencija na antibiotike najvažnijih bakterijskih patogena u dječjoj dobi. *Paediatr Croat* 2005;49 (suppl 1): 198–201.
- [11] Tambić T, Tambić Andrašević A, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002.g., 2003.g., 2004.g., 2005.g., 2006.g., 2007.g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Zagreb.
- [12] Tambić Andrašević A. Otpornost bakterija na antibiotike-vodeći problem medicine u 21. stoljeću. *Medicina* 2007;43:7–14.
- [13] Tambić Andrašević A, Payerl Pal M. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2006. g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Zagreb, 2007: 113–121.
- [14] Olivier C. Rheumatic fever-is it still a problem? *J Antimicrob Chemother* 2000;45 (suppl):13–21.

