

Strokovni prispevek/Professional article

SPREMLJANJE ODPORNOSTI PROTI ANTIBIOTIKOM PRI SEVIH HAEMOPHILUS INFLUENZAE IZ DIHAL V SLOVENIJI V LETU 2002

SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN STRAINS OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE FROM RESPIRATORY TRACT IN SLOVENIA IN 2002

Helena Ribič¹, Iztok Štrumbelj², Tatjana Franko-Kancler³, Tjaša Žohar-Čretnik⁴, Ljudmila Sarjanovič⁵, Irena Grmek-Košnik⁶, Martina Kavčič⁷, Tatjana Harlander⁸

¹ Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Grablovičeva 44, 1000 Ljubljana

² Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2, 9000 Murska Sobota

³ Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Prvomajska 1, 2000 Maribor

⁴ Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

⁵ Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica, Vipavska c. 13, Rožna dolina, 5000 Nova Gorica

⁶ Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska 12, 4000 Kranj

⁷ Zavod za zdravstveno varstvo Koper, Verdijevega 11, 6000 Koper

⁸ Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

Prispelo 2003-12-17, sprejeto 2004-04-06; ZDRAV VESTN 2004; 73: 563-7

Ključne besede: *Haemophilus influenzae*; antibiotiki; občutljivost; odpornost; dihal

Izvleček – Izhodišča. *Haemophilus influenzae* je pogost povzročitelj okužb dihal. Avtorji predstavljajo rezultate spremljanja odpornosti sevov te bakterije proti antibiotikom v Sloveniji. Določitev deleža odpornih sevov v posamezni regiji je potrebna za oceno stanja, za pripravo priporočil za izkustveno zdravljenje okužb in za načrtovanje ukrepov za preprečevanje širjenja odpornosti.

Metode. V letu 2002 so avtorji v osmih regijah Slovenije spremljali rezultate testiranja odpornosti sevov *H. influenzae*, ki so jih pri rednem delu osamili iz dihal. V raziskavi je sodelovalo sedem mikrobioloških laboratorijev Zavodov za zdravstveno varstvo in laboratorij Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije. Vključili so rezultate 680 sevov *H. influenzae*, osamljenih pri bolnikih, ki so bili obravnavani bodisi v ambulanzah bodisi v regionalnih bolnišnicah. Vsem sevom so občutljivost za izbrane antibiotike določili z disk-difuzijsko metodo.

Rezultati in zaključki. Vsi sevi, ki so jih testirali z amoksicilinom s klavulansko kislino, azitromicinom, cefuroksimom, cefotaksimom, levofloksacinom in moksifloksacinom, so bili za našteje antibiotike občutljivi. Odpornost proti ampicilinu (amoksicilinu), ki je posledica tvorbe encimov laktamazo beta, so zabeležili v vseh regijah. Delež sevov z laktamazo beta je bil 8,4% (od 1,9% do 14,8%). Proti trimetoprimu s sulfametoksazolom je bilo odpornih 13,2% (od 9,3% do 21,2%), proti tetraciklinu 1,0% (od 0% do 3,0%), proti cefakloru pa so bili odporni le trije sevi (0,4%). Delež odpornih sevov se razlikuje tako med regijami kot tudi med starostnimi skupinami bolnikov znotraj regij. V več regijah je bilo število osamljenih sevov zelo majhno, zato je zanesljivost ocene deleža odpornih sevov v teh regijah vprašljiva.

Key words: *Haemophilus influenzae*; antibiotics; susceptibility; resistance; respiratory tract

Abstract – Background. *Haemophilus influenzae* is quite often a cause of respiratory tract infections. The authors present the results of surveillance of antimicrobial resistance of this bacteria in Slovenia. Antibiotic sensitivity rates in the individual region are necessary for the estimation of the situation, for the empirical therapy guidelines and for planning the actions to limit the spread of resistance.

Methods. In 2002 the results of antibiotic resistance testing of *H. influenzae*, isolated from respiratory tract were surveyed in eight regions of Slovenia. In the survey seven microbiological laboratories of Public Health Institutes and the laboratory of The National Institute of Public Health collaborated. 680 strains of *H. influenzae* isolated from either out-patients or in patients from regional hospitals were analysed. Susceptibility to antibiotics was determined using the disk-diffusion method.

Results and conclusions. All strains, which were tested with amoxicillin with clavulanic acid, azitromycin, cefuroxime, cefotaxime, levofloxacin and moxifloxacin were susceptible to these agents. Ampicillin (amoxicillin) resistance that is caused by beta lactamase enzyme, was found in all regions. The rate of beta lactamase positive strains was 8.4% (from 1.9% to 14.8%). Resistance rate to co-trimoxazole was 13.2% (from 9.3% to 21.2%), to tetracycline 1.0% (0 to 3.0%) and to cefaclor there were only three strains resistant (0.4%). The rate of resistance is different among regions and among age groups inside regions. In many regions the number of isolated strains was very low, so reliability of the surveillance results is questionable in these regions.

Uvod

Streptococcus pneumoniae (pnevmokok), *Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhalis* so najpogostejši bakterijski povzročitelji doma pridobljenih okužb dihal: akutnega vnetja srednjega ušesa in obnosnih votlin, pljučnice ter akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (1, 2). Bolnikom, ki zaradi ene od naštetih diagnoz običajno splošnega ali družinskega zdravnika, predpišejo zdravniki v ljubljanski regiji približno petino vseh antibiotikov (3). Odpornost proti antibiotikom se pojavlja pri vseh treh bakterijskih vrstah, zato je postala pomemben problem pri zdravljenju okužb dihal (4-7, 1).

Pri vrsti *H. influenzae* so prvi sev z encimom laktamazo beta (LB) osamili leta 1974 v ZDA (8). Ti sevi, odporni proti ampicilinu in amoksicilinu, so se nato hitro razširili po vsem svetu. Njihov delež, ki je v večini območij dosegel plato, se po regijah razlikuje: v Evropi je delež sevov z LB med 3 in 32%, v ZDA 31%, v Koreji pa kar 61% (9-11). Mnogo redkejša je odpornost proti ampicilinu zaradi spremenjenih beljakovin, ki vežejo penicilin (BLNAR sevi, angl.: beta-lactamase negative-ampicillin resistant) (10). Pri hemofilusih je pogosta tudi odpornost proti trimetoprimu s sulfametoksazolom (SXT) in proti tetraciklinom (10). Odpornost proti cefakloru je redka (12, 13). Proti cefotaksimu, azitromicinu in kinolonom odporne hemofiluse pa so do danes osamili le izjemoma (10, 14).

Eden od načinov, kako dobiti vpogled v odpornost bakterij na določenem območju v določenem času, je sledenje rezultatov rutinskih testiranj vzorcev bolnikov. Sledenje je potrebno za oceno stanja glede odpornosti bakterij, v daljših obdobjih pa za ugotavljanje sprememb deleža odpornih sevov in za ocenjevanje učinkovitosti ukrepov, ki smo jih uvedli za zmanjšanje odpornosti. Običajno so laboratorijski podatki prvo opozorilo, da se delež odpornih sevov zvišuje. Delujejo kot vzvod za izvajanje ukrepov za preprečevanje širjenja odpornosti, kot je npr. omejevanje predpisovanja določenih antibiotikov (15, 16). Odpornost *H. influenzae*, osamljenih iz dihal, je bila v Sloveniji doslej obravnavana le po posameznih regijah ali bolnišnicah (6, 17, 18).

Namen prispevka je prikazati rezultate odpornosti sevov *H. influenzae* iz dihal proti izbranim antibiotikom v Sloveniji. Organiziranost mikrobioloških laboratorijev po regionalnem načelu nam je omogočila, da smo rezultate preiskav spremljali in prikazali za vsako regijo posebej. To je zaradi že dokazanih velikih razlik v odpornosti pri drugih bakterijskih vrstah med regijami nujno (7).

Materiali in metode

Bakterijski sevi

V raziskavo smo vključili seve *H. influenzae*, ki smo jih iz vzorcev dihal osamili pri rednem delu v sedmih sodelujočih mikrobioloških laboratorijih Zavodov za zdravstveno varstvo (ZZV) in v laboratoriju Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ RS). Omenjeni laboratoriji preiskujejo vzorce iz ambulant in regionalnih bolnišnic osmih regij Slovenije: ljubljanske, mariborske, celjske, kranjske, novogoriške, koprške, novomeške in murskosoboške. V obravnavanem enajstmesečnem obdobju (od 1. februarja do 31. decembra 2002) smo skupaj osamili 680 sevov *H. influenzae*. Ponavljajoče se seve, ki smo jih osamili pri istem bolniku, smo izključili. Seve *H. influenzae* smo identificirali po standardni metodi (19). Sevo nismo tipizirali.

Določitev občutljivosti za antibiotike

Vsem osamljenim sevom smo določili občutljivost za antibiotike z metodo difuzije antibiotika v agarju z diski po priporočilih ameriške komisije NCCLS (National Committee for Clinical

Laboratory Standards) (20, 21). V nekaterih redkih primerih (mejni ali nejasni rezultati, sevi, sumljivi za BLNAR) smo uporabili kvantitativno metodo določanja MIK (minimalne inhibitorne koncentracije) z E-testi po navodilih proizvajalca (AB Biodisk, Solna, Švedska) (22). Rezultate testiranj smo interpretirali po NCCLS (21).

Vsem sevom smo določili tvorbo encimov laktamaz beta s kromogenim nitrocefinskim testom (20). Seve s pozitivnim rezultatom nitrocefinskega testa smo v skladu z NCCLS interpretirali kot odporne proti ampicilinu in amoksicilinu (20).

Izbira antibiotikov

Antibiotiki, ki smo jih testirali v raziskavi, so bodisi zdravilo izbire za izkustveno zdravljenje okužb dihal bodisi zdravilo, ki je alternativna možnost za zdravljenje okužbe dihal (23).

Testirali smo pet skupin antibiotikov: betalaktame, makrolide, tetracikline, kinolone in trimetoprim s sulfametoksazolom. Ker za testiranje amoksicilina NCCLS ne navaja standardizirane metode, smo uporabili disk ampicilina. Rezultat testiranja ampicilina smo po NCCLS interpretirali tudi za amoksicilin (21).

V sedmih laboratorijih smo vse osamljene seve testirali z osmimi antibiotiki: z ampicilinom, amoksicilinom s klavulansko kislino, cefaklorom, cefuroksimom, trimetoprimom s sulfametoksazolom, azitromicinom, tetraciklinom in cefotaksimom. Večino sevov, ki so bili osamljeni pri bolnikih, starih 15 let ali več, smo testirali še z respiratornima kinolonoma: z levofloksacinom in z moksifloksacinom. V celjski regiji so vse seve testirali s šestimi antibiotiki: z ampicilinom, cefaklorom, cefuroksimom, trimetoprimom s sulfametoksazolom, z azitromicinom in tetraciklinom.

Zbiranje rezultatov in podatkov

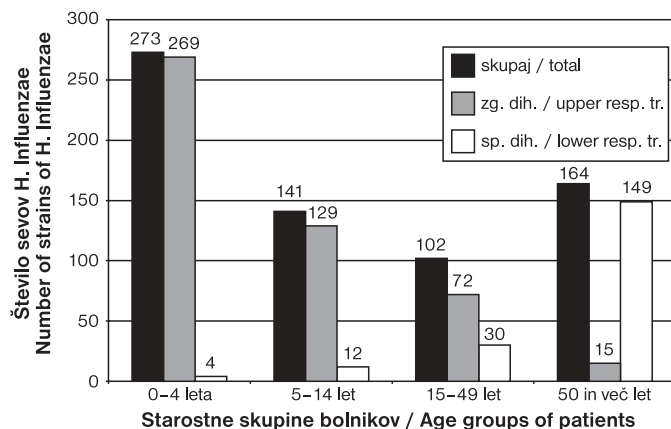
V vsakem od sodelujočih laboratorijev so seve *H. influenzae* osamili, jih identificirali in testirali na občutljivost za antibiotike. Rezultate mikrobioloških testiranj, podatke o vrsti kužnine, starosti bolnikov in o ustanovah, v katerih so bili bolniki obravnavani, so sodelujoči laboratoriji poslali koordinatorju raziskave. Koordinator je rezultate zbral in jih analiziral.

Rezultati

V enajstmesečnem obdobju smo osamili 680 sevov *H. influenzae*: 484 iz zgornjih dihal (441 iz nosu in žrelnega predela, 40 iz ušesa in 3 iz ustne votline), 196 iz spodnjih dihal (136 iz izmečka, 45 iz aspiratov iz spodnjih dihal in 15 iz bronhoalveolarnega izpirka - BAL). Število osamljenih sevov po starostnih skupinah preiskovanih prikazujemo na sliki 1.

Število testiranih sevov in odpornost proti antibiotikom po posameznih regijah so navedeni v razpredelnici 1. Vsi testirani sevi so bili občutljivi za amoksicilin s klavulansko kislino, azitromicin, cefuroksim, cefotaksim, levofloksacin in moksifloksacin. Proti cefakloru so bili odporni 3 sevi, med njimi je en sev tvoril laktamazo beta, dva seva pa ne. Oba sta bila občutljiva za ampicilin. Na sliki 2 je prikazana odpornost sevov *H. influenzae* proti trem antibiotikom: ampicilinu (amoksicilinu), trimetoprimu s sulfametoksazolom in proti tetraciklinu v posameznih regijah. Delež proti ampicilinu (amoksicilinu) odpornih sevov je bil v povprečju 8,4% in se je precej razlikoval med regijami: najnižji je bil delež proti ampicilinu odpornih sevov v mariborski regiji (1,9%), najvišji pa v ljubljanski in novogoriški regiji (14,8%) (sl. 2). Odpornost proti ampicilinu je bila pri vseh sevih posledica tvorbe laktamaz beta.

Odpornost proti ampicilinu in trimetoprimu s sulfametoksazolom se je razlikovala po starostnih skupinah preiskovanih (sl. 3). Odpornost proti ampicilinu je bila najvišja v skupini

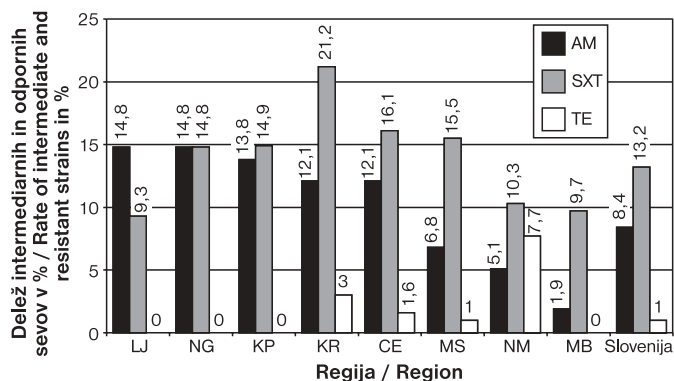


Sl. 1. Število osamljenih sevov *H. influenzae* iz dihal po starostnih skupinah v osmih regijah Slovenije v letu 2002.

Figure 1. Number of isolated strains of *H. influenzae* from respiratory tract by age groups in eight regions of Slovenia in 2002.

bolnikov, starih 5 do 14 let (11,3%), in najnižja v skupini od 15 do 49 let (5,9%). Delež proti ampicilinu odpornih sevov po starostnih skupinah znotraj regij prikazuje slika 4. Ker je bilo število osamljenih sevov v kranjski, novogoriški in novomeški regiji zelo nizko, deleža odpornih sevov po starostnih skupinah v teh regijah nismo ugotavljali.

Delež proti trimetoprimu s sulfametoksazolom odpornih sevov je bil višji pri otrocih (0 do 14 let) kot pri odraslih (15 let



AM - ampicilin / ampicillin
SXT - trimetoprim s sulfametoksazolom / trimethoprim with sulphamethoxazole
TE - tetraciklin / tetracycline

Sl. 2. Delež proti ampicilinu, trimetoprimu s sulfametoksazolom in proti tetraciklinu odpornih sevov *H. influenzae* po regijah v letu 2002.

Figure 2. Resistance rate of strains of *H. influenzae* against ampicillin, co-trimoxazole and tetracycline by regions in the year 2002.

in več). Najvišji je bil delež odpornih sevov v skupini 0 do 4 let (15,4%), najnižji pa v skupini 15 do 49 let (10,8%).

Proti tetraciklinu odporne seve smo osamili v štirih regijah: v novomeški (7,7%), kranjski (3,0%), celjski (1,6%) in v murskoboški regiji (1%); povprečen delež odpornih sevov v Sloveniji je bil 1,0% (sl. 2).

Razpr. 1. Število testiranih sevov in delež proti antibiotikom odpornih sevov *H. influenzae* po regijah v letu 2002.

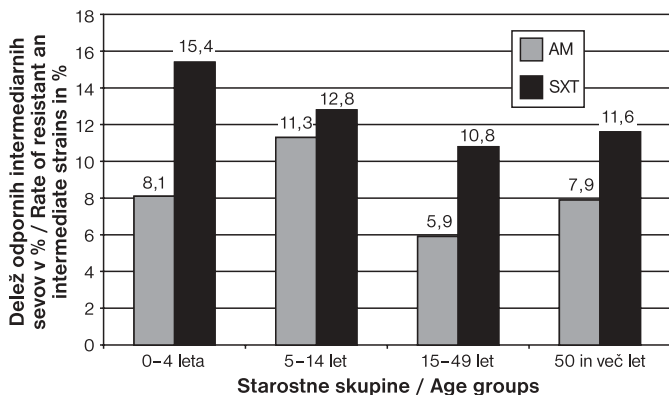
Table 1. Number of tested strains and rate of antibiotic resistant strains of *H. influenzae* by regions in 2002.

Regija / Region	Testirani antibiotiki / Tested antibiotics										
	ampicilin	amoksicilin/ klav. kislina	cefaklor	cefuroksim	azitromicin	trimetoprim/ sulfamet.	tetraciklin	cefotaksim	levofloks.	moksifloks	
LJ	N 54 »R« 8 % 14,8	54 0	54 1 1,9	54 0	54 0	54 5 9,3	54 0	54 0	42 0	42 0	
MB	N 206 »R« 4 % 1,9	206 0	206 0	206 0	206 0	206 20 9,7	206 0	206 0	88 0	88 0	
CE	N 124 »R« 15 % 12,1	6 0	124 0	124 0	124 0	124 20 16,1	124 2 1,6	0 0	0 0	0 0	
KR	N 33 »R« 4 % 12,1	33 0	33 2 6	33 0	33 0	33 7 21,2	33 1 3,0	33 0	7 0	7 0	
NG	N 27 »R« 4 % 14,8	27 0	27 0	27 0	27 0	27 4 14,8	27 0	27 0	19 0	19 0	
KP	N 94 »R« 13 % 13,8	94 0	94 0	94 0	94 0	94 14 14,9	94 0	94 0	22 0	22 0	
NM	N 39 »R« 2 % 5,1	39 0	39 0	39 0	39 0	39 4 10,3	39 3 7,7	39 0	19 0	19 0	
MS	N 103 »R« 7 % 6,8	103 0	103 0	103 0	103 0	103 16 15,5	103 1 1	103 0	31 0	31 0	
Regije skupaj / Regions together	N 680 »R« 57 % 8,4%	562 0	680 3 0,4%	680 0	680 0	680 90 13,2%	680 7 1,0%	556 0	228 0	228 0	

N - število testiranih sevov / number of tested strains

»R« - število odpornih sevov / number of resistant strains

% - odstotek odpornih sevov / percent of resistant strains.



AM - ampicilin / ampicillin

SXT - trimetoprim s sulfametoksazolom / trimethoprim with sulphamethoxazole

Sl. 3. Delež proti ampicilinu (amoksicilinu) in proti trimetoprimu s sulfametoksazolom odpornih sevov *Haemophilus influenzae* po starostnih skupinah v osemih regijah v letu 2002.

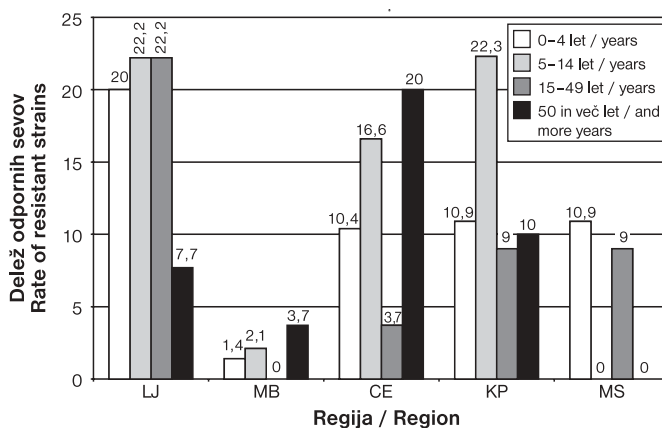
Figure 3. Rate of ampicillin (amoxicillin) and co-trimoxazole resistant strains of *Haemophilus influenzae* by age groups in eight regions in the year 2002.

Razpravljanje

Danes je zdravljenje doma pridobljenih okužb dihal večinoma izkustveno. Zato je potrebno, da zdravniki poznajo prevalenco posameznih povzročiteljev okužb, delež proti antibiotikom odpornih sevov in vpliv odpornosti bakterij na zdravljenje okužb (24). Izbira antibiotika za izkustveno zdravljenje je odvisna predvsem od pričakovanih povzročiteljev, njihove občutljivosti za antibiotike, od mesta okužbe, starosti bolnika, spremljajočih bolezni in dotedanega zdravljenja z antibiotiki (23). Pričakovana občutljivost bakterij za antibiotike temelji na rezultatih lokalnega spremljanja občutljivosti bakterij v določenem obdobju.

Delež proti antibiotikom odpornih sevov *H. influenzae* smo v pričujoči raziskavi ugotavljali s spremljanjem rezultatov testiranj, opravljenih v okviru rednega dela mikrobioloških laboratorijev v osemih geografskih regijah Slovenije. Prednost sledenja rezultatov rutinskih testiranj je v tem, da so podatki dostopni, njihovo zbiranje pa razmeroma enostavno in poceni. Ima pa tovrstno sledenje tudi pomanjkljivosti. Izbor bolnikov, pri katerih je bila opravljena mikrobiološka preiskava, je prepuščen zdravnikom, ki bolnike zdravijo. Zdravniki pa imajo pri tem zelo različna merila. Na odločitev za mikrobiološko preiskavo vplivajo predvsem: starost bolnika, vrsta bolezni, spremljajoče bolezni in verjetno finančni dejavniki. Mikrobiološke preiskave so najpogostejše pri otrocih in pri starostnikih, predvsem pri tistih s kroničnimi nenalezljivimi pljučnimi ali drugimi boleznimi (15). V naši raziskavi je bilo 40% sevov *H. influenzae* osamljenih pri bolnikih, mlajših od 5 let, in 24% pri bolnikih, starih najmanj 50 let. Če je odločitev za mikrobiološko preiskavo posledica neuspešnega izkustvenega zdravljenja ali pa spremljajoče bolezni, je število preiskovanih vzorcev in število osamljenih sevov majhno, delež odpornih sevov pa višji, kot če bi bile pregledane kužnine vseh bolnikov z določeno diagnozo. Zaradi naštetega imajo rezultati sledenja rutinskih mikrobioloških testiranj v regijah, v katerih je število osamljenih sevov nizko, omejen epidemiološki pomen (15).

Amoksicilin je zdravilo izbire za zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa, akutnega vnetja obnosnih votlin, v določenih primerih akutnega poslabšanja kroničnega vnetja sapnic in v določenih primerih pljučnic (23). Seve *H. influenzae*, odporne proti ampicilinu in amoksicilinu, smo zasledili v vseh sodelujočih regijah. Njihov delež je bil 8,4% in se je razlikoval



Sl. 4. Delež proti ampicilinu (amoksicilinu) odpornih sevov *H. influenzae* v odstotkih po starostnih skupinah v petih regijah (ljubljski, mariborski, celjski, koprski in murskosoboški regiji) v letu 2002.

Figure 4. Rate of ampicillin (amoxicillin) resistant strains of *H. influenzae* in percents by age groups in five regions (Ljubljana, Maribor, Celje, Koper and Murska Sobota) in 2002.

tako po regijah kot tudi po starostnih skupinah bolnikov. Velike razlike v odpornosti proti ampicilinu in amoksicilinu med regijami so vsaj do določene mere posledica različnih meril, ki jih upoštevajo zdravniki pri odločanju za mikrobiološko preiskavo. Število osamljenih sevov *H. influenzae* je namreč v posameznih regijah zelo različno. Največ sevov (206) so osamili v mariborski regiji, kjer je odpornost proti ampicilinu in amoksicilinu najnižja (1,9%). Najmanj sevov pa so osamili v ljubljanski, novogoriški in kranjski regiji, kjer je odpornost 13,8 do 14,8%.

Odpornost proti ampicilinu je bila pri vseh sevih posledica tvorbe encimov laktamaz beta. Po pravilih NCCLS so sevi odporni proti ampicilinu in amoksicilinu (20). Običajno so občutljivi za kombinacijo amoksicilina (ampicilina) z zaviralcem LB, za cefaklor in azitromicin (14, 12). To so pokazali tudi naši rezultati: vsi sevi z LB so bili občutljivi za amoksicilin s klavulansko kislino, azitromicin, cefuroksim aksetil in vsi razen enega so bili občutljivi za cefaklor. Poleg tega LB-pozitivnega seva sta bila proti cefakloru odporna še dva seva, ki nista tvorila LB. Oba sta bila z disk-difuzijsko metodo občutljiva za ampicilin. Možno je, da seva spadata v skupino sevov BLNAR, vendar tega z metodami, ki so na voljo v sodelujočih laboratorijih, nismo mogli dokazati. Da je seve BLNAR težko dokazati, omenjajo tudi tuji avtorji (22, 25). Priporočena metoda je standardna dilucijska metoda določanja MIK za ampicilin, ki pa je v sodelujočih laboratorijih ne izvajamo (25). Sevi BLNAR so klinično pomembni, ker so zaradi spremenjenih beljakovin na celični površini odporni ne le proti ampicilinu, temveč tudi proti drugim betalaktamskim antibiotikom, ki jih predpisujemo ambulantno: kombinacijam z zaviralci LB ter cefalosporinom prve in druge generacije (npr. cefaklor) (21). V primeru, ko v laboratoriju osamimo sev, sumljiv za BLNAR, o tem zdravnika obvestimo in svetujemo ustrezno zdravljenje bolnika.

Podobne rezultate spremljanja občutljivosti sevov *H. influenzae* navaja Tomičeva (18). Pri bolnikih, obravnavanih na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo Golnik, so v letu 1998 ugotovili občutljivost za ampicilin pri 91% sevov in v prvi polovici leta 1999 pri 88,2% sevov. Sevo BLNAR je bilo leta 1998 3% in leta 1999 3,6% (18). V ljubljanski regiji je opaziti trend povečevanja deleža odpornih sevov proti ampicilinu: v letu 2002 smo zasledili 14,8%, v pretekli raziskavi pa so v letu 2000 zasledili 6% odpornih sevov in v letu 2001 10% (17).

V Evropi se delež sevov *H. influenzae*, ki izločajo LB, razlikuje med državami in tudi med regijami znotraj držav (9). Delež sevov je visok v Franciji (22–31%), na Slovaškem (26%) in na Madžarskem (17%), nekoliko nižji je na Češkem (11%), v Nemčiji (3–7%), Italiji (2–8%) in Avstriji (3–4%) (9). Sevov BLNAR je malo (10, 26).

Tudi odpornost proti trimetoprimu s sulfametoksazolom smo v Sloveniji zasledili v vseh regijah. Delež odpornih sevov je bil od 9,3% v ljubljanski regiji do 21,2% v kranjski regiji (v povprečju 13,2%). Proti tetraciklinu odporne seve smo osamili le v štirih regijah (v vzhodnosloboški 1%, v celjski 1,6%, v kranjski regiji 3,0% in v novomeški regiji 7,7%).

Vsi sevi, ki smo jih testirali z amoksicilinom s klavulansko kislino, azitromicinom, cefuroksimom, cefotaksimom, levofloksacinom in moksifloksacinom, so bili za te antibiotike občutljivi. Čeprav je odpornost proti makrolidom, cefalosporinom in kinolonom pri bakterijski vrsti *H. influenzae* izjemno redka, je potrebno te skupine antibiotikov zaradi možnega razvoja odpornosti tako pri vrsti *H. influenzae* kot tudi pri drugih bakterijskih vrstah predpisovati izjemno previdno (14, 10, 23). Predvsem za fluorokinolone velja, da jih lahko predpisujemo le pri določenih, strogo omejenih indikacijah (23).

Zaključki

Seve *H. influenzae*, odporne proti amoksicilinu in proti trimetoprimu s sulfametoksazolom, smo zasledili v vseh osmih sodelujočih regijah. Delež proti amoksicilinu odpornih sevov je bil 8,4%, proti trimetoprimu s sulfametoksazolom pa 13,2%. Delež odpornih sevov se razlikuje tako med regijami kot tudi po starostnih skupinah bolnikov znotraj regij.

V nekaterih regijah in pri starostnih skupinah bolnikov je število osamljenih sevov nizko. Zato je ugotovljeni delež odpornih sevov najverjetneje precenjen. Za pravilno oceno stanja bi bilo potrebno v teh regijah izvajati občasne raziskave, v katerih bi na izbranem območju v določenem času preiskovali bolnike z določeno diagnozo. Tako bi dobili ustrezne podatke o prevalenci posameznih povzročiteljev boleznin in o deležu proti antibiotikom odpornih sevov. Ker so tovrstne raziskave zelo drage in zato trenutno nedostopne, je zaenkrat smiselno nadaljevati mikrobiološko spremljanje laboratorijskih rezultatov, zdravnike pa spodbujati, da pošiljajo kužnine bolnikov v primerih, ko je to strokovno dogovorjeno. S tem bodo zagotovili zadostno število osamljenih sevov.

Zahvala

Za seve *H. influenzae*, poslana iz šempetrške bolnišnice, se zahvaljujemo dr. Jerneji Fišer. Za sodelovanje pri zbiranju podatkov in analizi vzorcev se zahvaljujemo mikrobiologom in njihovim sodelavcem Zavodov za zdravstveno varstvo in IVZ RS.

Literatura

- Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Devallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32: Suppl 2: 81–93.
- Moxon RE. *Haemophilus influenzae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Mandell DR eds. *Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2039–45.
- Lovšin B, Beović B. Predpisovanje antibiotikov v ambulanti splošnega zdravnika ljubljanske regije. *Med Razgl* 2003; 42: Suppl 1: 43–52.
- Sahm DF, Jones ME, Hickey ML, Diakun DR, Mani SV, Thornsberry C. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997–1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 457–66.
- Blosser-Middleton R, Sahm DF, Thornsberry C et al. Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* collected in four European countries in 2000–2001. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 431–6.
- Čizman M, Pokorn M, Seme K, Oražem A, Paragi M. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. *JAC* 2001; 47: 475–7.
- Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T et al. *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus pneumoniae* – odpornost izolatov iz dihal v prvem tričetrtletju leta 2001 in 2002. *Med Razgl* 2003; 42: Suppl 1: 3–10.
- Khan W, Ross A, Rodriguez W, Controni G, Saz AK. *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin: a report of two cases. *JAMA* 1974; 229: 298–301.
- Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infection. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: Suppl 2: 12–42.
- Bandak SI, Turnak MR, Allen BS et al. Antibiotic susceptibilities among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from fifteen countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 55–60.
- Turnak MR, Bandak SI, Bouchillon SK, Allen BS, Hoban DJ. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* collected during 1999–2000 from 13 countries. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 671–7.
- Pechere JC. Chairman's discussion and conclusions. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: Suppl 3: 33–5.
- Karlowsky JA, Verma G, Zhanel GG, Hoban DJ. Presence of ROB-1 β -lactamase correlates with cefalor resistance among recent isolates of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 871–5.
- Zhanel GG, Karlowsky JA, Low DE, The Canadian Respiratory Infection Study Group, Hoban DJ. Antibiotic resistance in respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from across Canada in 1997–1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 655–62.
- Livermore DM, Macgowan AP, Wale MCJ. Surveillance of antimicrobial resistance. *BMJ* 1998; 317: 614–5.
- WHO Global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS2001.2.
- Ribič H, Sočan M. Spremljanje odpornosti neinvazivnih sevov *Haemophilus influenzae* proti antibiotikom v ljubljanski regiji. *Zdrav Var* 2003; 5–9.
- Tomič V. Mikrobiološki vidiki okužb na spodnjih dihalih. In: Simpozij: Okužbe na spodnjih dihalih v ambulanti praksi. Brdo pri Kranju: Krka, 1999.
- Campos JM. *Haemophilus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH eds. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington: ASM, 1999: 604–13.
- NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standard – Seventh Edition. NCCLS document M2-A7. NCCLS: Villanova, PA: 2000.
- NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth informational supplement. Document M100-S12. NCCLS: Villanova, PA: 2002.
- Zerva L, Biedenbach DJ, Jones RN. Reevaluation of interpretive criteria for *Haemophilus influenzae* by using meropenem (10-microgram), imipenem (10-microgram), and ampicillin (2- and 10-microgram) disks. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1970–4.
- Čizman M, Beović B. Priročnik za ambulantno predpisovanje protimikrobnih zdravil. Ljubljana: Založba Arkadija; 2002: 7–43.
- Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A et al. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U. S. surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1901–8.
- 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.
- Schito GC, Debbia EA, Marchese A. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander project. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: Suppl T1: 3–9.