

STREPTOCOCCUS PYOGENES - PORAST ODPORNOSTI IZOLATOV IZ DIHAL LETA 2003

STREPTOCOCCUS PYOGENES - INCREASE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN RESPIRATORY TRACT ISOLATES IN 2003

Iztok Štrumbelj¹, Helena Ribič², Tatjana Franko-Kancler³, Vinko Božanič⁴, Urška Dermota⁵,
Ljudmila Sarjanovič⁶, Martina Kavčič⁷, Tatjana Harlander⁸

Prispelo: 7. 1. 2005 - Sprejeto: 15. 2. 2005

Izvirni znanstveni članek
UDK 616.9

Izvleček

Namen: Ugotoviti delež proti antibiotikom odpornih sevov pri izolatih *Streptococcus pyogenes*, osamljenih iz dihal v letu 2003.

Metode: V osmih slovenskih mikrobioloških laboratorijih so v letu 2003 iz dihal osamili 887 izolatov vrste *Streptococcus pyogenes*. Pri sevih so določili občutljivost za izbrane antibiotike in fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti.

Rezultati: Vsi izolati so bili občutljivi za vankomicin in penicilin. Delež odpornosti proti tetraciklinu je bil 6 %, proti eritromicinu 10,8 % in proti klindamicinu 9,5 %. Našli so vse tri fenotipe odpornosti proti makrolidom in ugotovili velike razlike med regijami. Odpornost proti makrolidom in klindamicinu je bila pogostejša kot v letih 2001 in 2002.

Zaključek: Ugotovljeni deleži odpornih sevov proti makrolidnim antibiotikom in klindamicinu in trend naraščanja odpornosti v letu 2003 so razlogi za zaskrbljenost. Potrebni so ukrepi za preprečevanje odpornosti.

Ključne besede: *Streptococcus pyogenes*, antibiotiki, odpornost mikrobov na zdravila

Original scientific article
UDC 616.9

Abstract

Objective: To determine antimicrobial resistance rates in *Streptococcus pyogenes* respiratory specimens collected in Slovenia in 2003.

Methods: In 2003, eight microbiology laboratories in Slovenia determined susceptibility to several antimicrobials and phenotype of resistance to macrolides and lincosamides in 887 *S. pyogenes* isolates from the respiratory tract.

Results: All strains were susceptible to penicillin and vancomycin. The resistance rate to tetracycline was 6%, to erythromycin 10.8% and to clindamycin 9.5 %. All three macrolide resistance phenotypes were found and marked differences between the regions studied were noted. The established rates of resistance to macrolides and clindamycin were higher than in the years 2001 and 2002.

Conclusions: Increased resistance to macrolide antibiotics and to clindamycin established in 2003, and the current rates of macrolide resistance are a cause for concern and call for immediate action to prevent high antibiotic resistance.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, antibiotics, microbial drug resistance

¹Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2B, 9000 Murska Sobota

²Inštitut za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

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

⁴Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Ipavčeva 18, 3000 Celje

⁵Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska 12, 4000 Kranj

⁶Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

⁷Zavod za zdravstveno varstvo Koper, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper

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

Kontaktni naslov: e-pošta: iztok.strumbelj@zzv-ms.si

UVOD

Streptococcus pyogenes sodi med najpomembnejše povzročitelje okužb pri človeku (1). V zadnjem desetletju se je v Sloveniji odpornost izolatov *S. pyogenes* proti antibiotikom povečala, zato je potrebno redno sledenje odpornosti, ki je eden od pogojev za smiselno rabo antibiotikov v državi in posameznih regijah (2, 3). Mikrobiološki laboratoriji območnih zavodov za zdravstveno varstvo in Inštituta za varovanje zdravja RS smo januarja 2001 začeli s spremljanjem odpornosti izolatov vrste *S. pyogenes* iz dihal proti izbranim antibiotikom. Rezultati iz treh četrtletij let 2001 in 2002 so bili objavljeni (4). Namen tega prispevka je prikazati rezultate iz leta 2003.

MATERIAL IN METODE

Vsi izolati vrste *S. pyogenes* iz dihal (prvi izolat pri vsakem bolniku), ki so bili osamljeni leta 2003 v okviru redne mikrobiološke diagnostike vseh slovenskih mikrobioloških laboratorijev območnih zavodov za zdravstveno varstvo in Inštituta za varovanje zdravja RS (IVZ), so bili vključeni v enoten protokol študije. Navedeni laboratoriji dobivajo vzorce iz ambulant in krajevnih bolnišnic svojih regij. Regije smo poimenovali po kraju laboratorija: Ljubljana - IVZ (LJ), Maribor (MB), Celje (CE), Kranj (KR), Nova Gorica (NG), Koper (KP), Novo Mesto (NM) in Murska Sobota (MS).

Izolate smo identificirali s standardnimi metodami (5). Število testiranih izolatov je razvidno iz tabel 1 (skupno

število) in 2 (regionalna porazdelitev). Določitev občutljivosti za antibiotike smo izvedli z metodo difuzije v agarju z diski po navodilih NCCLS («National Committee for Clinical Laboratory Standards») (6). Vse seve smo testirali z osnovnim naborom antibiotikov, pri odraslih bolnikih pa smo testirali tudi levofloksacin. Glede na ugotovljene premere con inhibicije smo seve uvrstili v ustrezno kategorijo po merilih NCCLS (6). Kategorije so: občutljivost ("S" - senzitivnost), vmesna odpornost ("I" - intermediarnost), odpornost ("R" - rezistenca) (6). Fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti pri protitromicinu intermediarnih ali odpornih sevih smo določili s testom indukcije z diskoma eritromicina in klindamicina (7). Odporne seve smo zamrznili.

REZULTATI

V opazovanem obdobju smo iz dihal osamili 887 izolatov *S. pyogenes*, od tega 84 % izolatov iz žrela, 8 % iz nosa in nazofarinksa, 5 % iz ušesa in 3 % iz spodnjih dihal. Rezultati testiranj so prikazani v tabeli 1 in 2 ter na sliki 1. V tabeli 1 je navedeno število vseh testiranih sevov s posameznimi antibiotiki in deleži občutljivosti ali odpornosti proti tem antibiotikom. V tabeli 2 je navedeno število testiranih izolatov v posameznih regijah, število proti eritromicinu vmesno odpornih ali odpornih («I» ali »R») izolatov v regijah in deleži različnih fenotipov makrolidno-linkozamidne odpornosti pri teh izolatih. Na sliki 1 so prikazane regionalne razlike v deležu proti eritromicinu in klindamicinu odpornih («R») izolatov.

Tabela 1. Število testiranih izolatov bakterije *Streptococcus pyogenes* iz dihal v letu 2003 in deleži odpornih in občutljivih izolatov.

Table 1. Number of *Streptococcus pyogenes* isolates from the respiratory tract tested in 2003, and the percentage of resistant and susceptible strains.

Antibiotik / Antibiotic	N	S (%)	I (%)	R (%)
Penicilin / Penicillin	887	100	0	0
Eritromicin / Erythromycin	887	88,4	0,8	10,8
Klindamicin / Clindamycin	887	90,5	0,1	9,4
Tetraciklin / Tetracyclin	887	92,3	1,7	6
Vankomicin / Vancomycin	887	100	0	0
Levofloksacin / Levofloxacin	394	99,7	0,3	0

Legenda / Legend:

N - število testiranih izolatov / number of isolates tested;

S - odstotek občutljivih izolatov / percentage of susceptible isolates;

I - odstotek izolatov z vmesno odpornostjo / percentage of intermediately resistant isolates;

R - odstotek odpornih izolatov / percentage of resistant isolates.

Tabela 2. Število testiranih izolatov bakterije *Streptococcus pyogenes*, število proti eritromicinu vmesno odpornih ali odpornih izolatov, in deleži različnih fenotipov odpornosti po posameznih regijah in v celoti.

Table 2. Number of *Streptococcus pyogenes* isolates and of erythromycin-intermediate or erythromycin-resistant isolates, and the percentage of different resistance phenotypes in individual regions and in Slovenia as a whole.

Regija / region	N	N-ER-IR	iMLS _B (%)	cMLS _B (%)	M (%)
Ljubljana	80	2	0	50	50
Maribor	281	29	0	93,1	6,9
Celje	230	34	11,8	76,5	11,7
Kranj	56	3	33,3	66,7	0
N. Gorica	54	2	0	50	50
Koper	71	21	0	95,2	4,8
N. mesto	39	5	0	60	40
M. Sobota	76	7	0	42,9	57,1
Vse regije / All regions	887	103	4,8	80,6	14,6

Legenda / Legend:

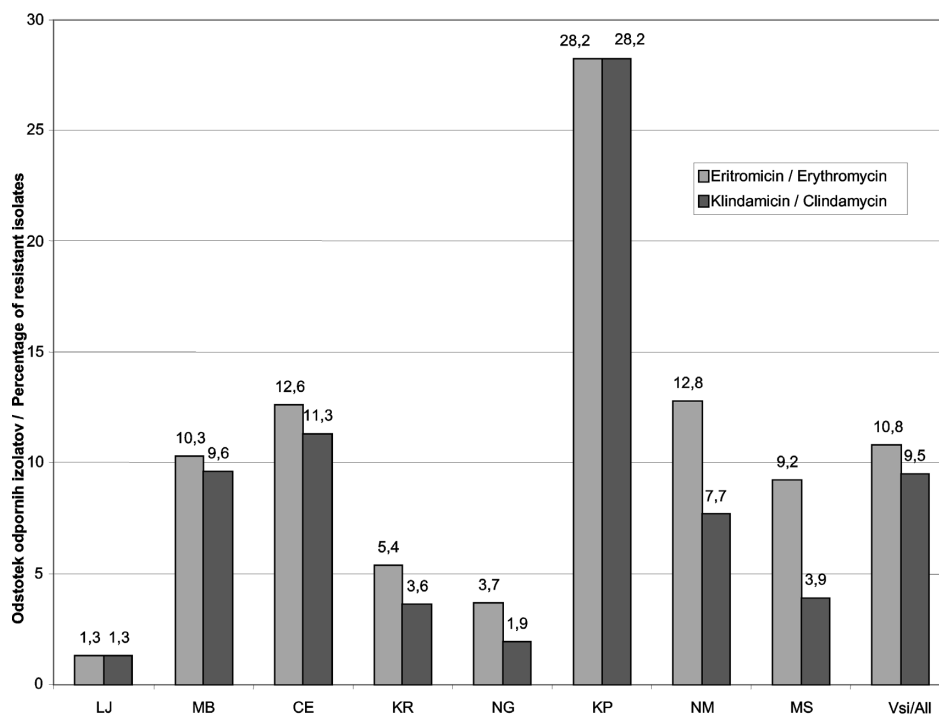
N - število testiranih izolatov / number of isolates tested;

N-ER-IR - število proti eritromicinu vmesno odpornih ali odpornih izolatov / number of erythromycin-intermediate or erythromycin-resistant isolates ;

iMLS_B - inducibilna MLS_B odpornost / inducible MLS_B resistance;

cMLS_B - konstitutivna MLS_B odpornost / constitutive MLS_B resistance;

M - M fenotip odpornosti / M-phenotype of resistance.



Slika 1. Odstotki proti eritromicinu in klindamicinu odpornih (»R«) izolatov bakterije *Streptococcus pyogenes* v letu 2003 po regijah.

Figure 1. Percentage of *Streptococcus pyogenes* isolates resistant (»R«) to erythromycin and clindamycin by regions, 2003.

RAZPRAVLJANJE

Pri izolatih smo testirali antibiotike, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje streptokoknih okužb dihal, dodali smo še vankomicin in levofloksacin, da bi ugotovili, ali se odpornost pojavlja tudi proti njima.

Odpornih izolatov proti vankomicinu in penicilinu nismo našli, kar je pričakovano, saj odpornih izolatov še niso dokazali (6, 8). Občutljivost za penicilin pomeni tudi občutljivost za druge intrinzično učinkovite betalaktamske antibiotike, npr. amoksicilin, cefazolin, cefaklor, cefuroksim, ceftriakson in drugi (6). Od 394 izolatov, testiranih z levofloksacinom, je bil le eden vmesno odporen, ostali pa so bili občutljivi.

Eritromicin in drugi makrolidi so zdravilo izbire za bolnike, ki so alergični na penicilin (1,8). Rezultati eritromicina (občutljivost, intermediarnost ali odpornost) veljajo tudi za azitromicin, diritromicin, klaritromicin in roksitromicin, zato teh antibiotikov nismo posebej testirali (6, 9). Od vseh testiranih izolatov je bilo proti makrolidom odpornih 10,8 % izolatov, vendar so bile velike razlike med regijami (slika 1): v štirih regijah je bil delež proti eritromicinu odpornih sevov okrog 11 %, v koprski regiji 28,2 %, v treh regijah pa je delež med 1,3 % in 5,4 %. V primerjavi s sosednjo Italijo (26 % odpornosti) je delež proti eritromicinu odpornih izolatov v Sloveniji razmeroma majhen, v primerjavi z Norveško (1,7 % odpornosti) pa zelo velik (10, 11). Podatki iz Hrvaške (15,8 % odpornosti) in Madžarske (6,7 % odpornosti) so podobni našim (12).

Delež proti klindamicinu odpornih izolatov (9,4 %) je le malo manjši kot delež proti eritromicinu odpornih izolatov. To je posledica dejstva, da prevladujejo sevi z najbolj neugodno konstitutivno MLS_B odpornostjo (tabela 2), ki so hkrati odporni proti eritromicinu in klindamicinu. Delež konstitutivnega MLS_B fenotipa odpornosti je od 44,9 % v letih 2001 in 2002 porasel na 80,6 % leta 2003 (4). Inducibilno MLS_B odpornost ima 4,8 % proti eritromicinu odpornih izolatov: ti sevi so »in vitro« občutljivi za klindamicin, vendar je možno, da se že med zdravljenjem pojavi odpornost tudi proti klindamicinu (7). Med odpornimi izolati je 14,6 % izolatov z M-fenotipom. Ti izolati imajo navadno nizko stopnjo odpornosti proti eritromicinu in so normalno občutljivi za klindamicin in 16-členske makrolide (7).

V primerjavi s podatki iz let 2001 in 2002 so se v letu 2003 zgodile pomembne spremembe. V Sloveniji kot celoti je prišlo do porasta deleža odpornosti proti eritromicinu (od 5,7 % na 10,8 %) in klindamicinu (od 2,5 % na 9,4 %) (4). Regionalno so spremembe zelo

različne: do porasta odpornosti je prišlo v mariborski, celjski, koprski in novomeški regiji, do upada je prišlo v ljubljanski, kranjski in novogoriški regiji, v Murski Soboti pa se delež odpornih izolatov ni pomembno spremenil (4). Nadaljni trendi so nepredvidljivi. V Italiji se je npr. delež odpornih izolatov v dveh letih dvignil s 5 % na 25 % in več (10).

Tetraciklin je poleg penicilina edini antibiotik, za katerega je dokazano, da preprečuje revmatsko vročico (12); to pa je najpomembnejši razlog za zdravljenje streptokoknega vnetja žrela (1, 8, 12). Odpornost proti tetraciklinu (6 %) je manjša kot odpornost proti eritromicinu. Za nekatere izolate, ki so odporni proti eritromicinu, je tetraciklin lahko alternativni antibiotik, vendar je manj učinkovit od penicilina (več neuspešnega zdravljenja) (8).

Ugotovljeni deleži odpornosti in porast odpornosti proti makrolidom in klindamicinu v letu 2003 zaskrbljujejo, zato je potrebno nadaljevati spremljanje odpornosti proti antibiotikom in redno objavljati rezultate, saj je to osnova za smiselno rabo različnih antibiotikov, ugotavljanje trendov ter za preučevanje povezav med rabo in pogostostjo odpornosti. Slovenski avtorji so ugotovili povezavo med deležem odpornosti proti makrolidom in rabo teh antibiotikov, na Finskem pa je ob zmanjšani porabi makrolidov prišlo do zmanjšanja deleža odpornih sevov (3, 14). Potrebno je slediti strokovnim priporočilom, ki pri vnetju žrela antibiotik praviloma priporočajo le pri mikrobiološko dokazanem povzročitelju, določajo pa tudi antibiotik izbire v različnih okoliščinah (1, 8). Z izobraževanjem bolnikov je potrebno zmanjšati njihova pretirana pričakovanja glede predpisovanja antibiotikov, s čimer bi zmanjšali pritisk na zdravnike. Menimo, da bi s temi ukrepi učinkovito preprečevali širjenje odpornih sevov.

ZAKLJUČEK

Rezultati raziskave predstavljajo vpogled v odpornost izolatov in njihov raspored v osmih slovenskih regijah. Odpornost proti makrolidom pri vrsti *S. pyogenes* je v Sloveniji v letu 2003 porasla. V večini regij je stanje ta trenutek slabše kot pred dvema letoma, kar je razlog za zaskrbljenost. Potrebni so ukrepi za preprečevanje širjenja odpornih sevov vrste *S. pyogenes*.

Literatura

1. Marolt-Gomišček M. Streptokokne okužbe. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram, 1992: 1-18.

2. Kolman J, Štorman A, Žohar-Čretnik T, Robnik S, Štrumbelj I, Zrimšek R et al. Pogled v odpornost beta-hemolitičnih streptokokov in zunajbolnišničnih izolatov *Staphylococcus aureus*. Med Razgl 1999; 38 (Suppl 2): 7-23.
3. Čižman M, Pokorn M, Seme K, Oražem A, Paragi M. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 475-77.
4. Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T, Božanič V, Grmek-Košnik I, Sarjanović L 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.
5. Ruoff KL. *Streptococcus*. In: Murray PR ed. Manual of clinical microbiology, 6th ed. Washington DC: ASM Press, 1995: 299-307.
6. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing. Thirteenth Informational Supplement. Disk diffusion. NCCLS document M 100-S12 (M2). NCCLS: Villanova, PA: 2003.
7. Cornaglia G. Macrolide resistance and *Streptococcus pyogenes*: molecular basis, epidemiology and clinical significance. Rev Med Microbiol 1999; 10: 245-58.
8. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2002; 35: 113-25.
9. Hryniewicz W, Trzcinski K. Zasady doboru testow wrażliwości bakterii na chemioterapeutyki. Mikrobiologia Medycyna 1998; 14: 22-34.
10. Cornaglia G, Ligozzi M, Mazzariol A, Valentini M, Orefici G, Fontana R. Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy, 1993-1995. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance. Emerg Infect Dis. 1996; 2:339-42.
11. Kristiansen BE, Sandnes RA, Mortensen L, Tveten Y, Vorland L. The prevalence of antibiotic resistance in bacterial respiratory pathogens from Norway is low. Clin Microbiol Infect 2001;7: 682-7.
12. Bozdogan B, Appelbaum PC, Kelly LM, Hoellman DB, Tambic-Andrasevic A, Drukalska L et al. Activity of telithromycin compared with seven other agents against 1039 *Streptococcus pyogenes* pediatric isolates from ten centers in central and eastern Europe. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 741-5. 13.
13. Houser HB. Correcting the historical record: diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 1998; 26:1020-1.
14. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med 1997; 337: 441-6.