

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
KOLEGIJ JAVNOG ZDRAVSTVA
ODBOR ZA PRAĆENJE REZISTENCIJE BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE U
REPUBLICI HRVATSKOJ
APUA CROATIA

Zapisnik XLII. sastanka Odbora

Sastanak je održan 1.6.2017. u velikoj predavaonici Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Mirogojska 8

Sastanku su prisustvovali:

A. Tambić-Andrašević, M. Payerl-Pal, V. Katalinić-Janković, E. Sušić, S. Šestan Crnek, S. Maraković, S. Hejtmanek, M. Tonkić, B. Tićac, K. Nemer, B. Matica, A. Mlinarić-Džepina, M. Vranić-Ladavac, S. Bukovski, A. Lukić Grlić, I. Šolc Jalšovec, J. Magdić, Z. Matić, S. Krešić, I. Franolić, S. Nad, F. Jozić, V. Kaliterna, Z. Bošnjak, M. Abram Linić, B. Hunjak, B. Tićac, I. Koščak, M. Tomić Paradžik, A. Rajević- Baradić, M. Zadavec, T. Marković, T. Tot, S. Baranjec (zamjena)

Izostanak su ispričali: T. Tambić, J. Šubić Škrilin, D. Bejuk, V. Vlahović-Palčevski, I. Stepinac, M. Stipetić, J. Vraneš, S. Baranjec, A. Budimir, I. Cipriš, V. Mađarić, I. Jajić, I. Lerotić, M. Vodnica Martucci, E. Missoni Mlinarić, Lj. Betica Rdić, V. Janeš-Poje, S. Sardelić, I. Mareković, S. Cviljević, D. Skoko Poljak, D. Vuković

Dnevni red sastanka:

1. Usvajanje zapisnika prethodnog sastanka
2. Preliminarni rezultati praćenja rezistencije u 2016. godini
3. Priprema za prikupljanje podataka o rezistenciji u 2017. godini.
4. Vanjska kontrola kvalitete
5. Praćenje potrošnje antibiotika u bolnicama
6. Multiplo rezistentne bakterije u HR
7. Razno

Ad1)

Nakon uvodne riječi i pozdrava prisutnim članovima Odbora predsjednica je prokomentirala Zapisnik s prethodnog sastanka. Nakon sastanka u prosincu, verzija EUCAST 7.1 (u primjeni od 10.3.2017.), je zamijenila verziju 7.0, a jedina razlika značajna za naš rad u rutini se odnosi na interpretaciju zone cefoksitina za koagulaza negativne stafilokoke (KNS) koji nisu identificirani do vrste. Za takve izolate se primjenjuju granične vrijednosti kao za *S. epidermidis* (S ako je zona ≥ 25 , odnosno R ako je zona < 25). Ponovljeno je da je za praćenje rezistencije najvažnija novost u 2017. da su za *E. coli* objavljene



granične vrijednosti za disk difuziju za fofomicin te da će fosfomicin biti uvršten u praćenje u 2017.g. Zapisnik je jednoglasno usvojen.

Ad2)

Podijeljeni su preliminarni rezultati praćenja osjetljivosti bakterija na antibiotike u 2016. godini svim članovima Odbora te je dogovoreno da se nakon provjere pošalje povratna informacija **do 15.6.2017.** na e-mail: sandra.lucic@bfm.hr. Za laboratorije koji se do tada ne jave smatrat će se da se slažu sa podacima za svoj laboratorij.

Kod **BHS“A“** nema značajnijih promjena u osjetljivosti. Za makrolide iznosi 7% (u 2015. godini 9%). Otpornost na klindamicin iznosi 5% (3% inducibilna, 3% konstitutivna).

Tambić Andrašević je upozorila da se kod streptokoka ne očekuje R na klindamicin, a S na makrolide te o tome laboratoriji moraju voditi računa.

U 2016. godini se uočava smanjeni broj izolata pneumokoka, što indirektno ukazuje na pridržavanje smjernica „Bakteriološka dijagnostika infekcija dišnog sustava“. Kod *S. pneumoniae* utvrđeno je 23% intermedijarno osjetljivih sojeva i 4% visokootpornih sojeva na penicilin što je slično prošlogodišnjim vrijednostima. Rezistencija na ampicilin u 2016. godini iznosila je 3%, dok je umjereno osjetljivih sojeva bilo 9%. Prijedlog EUCAST-a s novim graničnim vrijednostima amoksicilina koje će ovisiti o visini doziranja je na čitanju i usuglašavanju unutar EUCAST Steering Committee. Rezistencija na makrolide je 35%, kao i prethodne godine, dok se rezistencija na tetracikline još više snizila (20%). Kinoloni su i dalje skupina antibiotika na koju su pneumokoki dobro osjetljivi (0% rezistencija na moksifloksacin).

Obzirom na manji broj izolata pneumokoka, u budućnosti bi se praćenje rezistencije u pneumokoka moglo protezati kroz čitavu godinu ili za prvih 50 izolata *S. pneumoniae*.

Stafilokoki

Kod **MSSA** nema odstupanja u rezistenciji u odnosu na prethodnu godinu. Udio **MRSA** u ukupnom broju izolata stafilokoka raste (16%). Takav udio metecilin rezistentnih stafilokoka je zabilježen 2010. godine, nakon čega je uslijedio pad udjela MRSA izolata iz godine u godinu. Poput fenomena ljuljačke, nakon godina pada bilježi se ponovni porast udjela MRSA od 2014.g. do 2016. godine.

Rezistencija na klindamicin kod MRSA iznosi 83%. U 28% sojeva se radi o inducibilnoj rezistenciji, što indirektno može ukazivati na kretanje izvanbolničkog MRSA (CA MRSA). Doc. Bošnjak je zamoljena da za jesenski sastanak, prezentira rezultate ciljane studije o MRSA koju je proveo RC za bolničke infekcije u suradnji s Odborom, kako bi bolje upoznali trenutnu epidemiologiju MRSA u Hrvatskoj s posebnom pažnjom na učestalost CA MRSA.

Raspon MIK-ova kod stafilokoka za vankomicin kreće se od $\leq 0,5$ do 2. I ovom prilikom prof. Tambić Andrašević potiče sve članove Odbora da u svojim sredinama pokušaju utjecati na rutinsko određivanje koncentracije vankomicina kod bolesnika koji su na terapiji vankomicinom. Biokemijski laboratoriji bolnica su opremljeni za tu pretragu, čiji se rezultat može dobiti u roku nekoliko minuta. Često se pri standardnom doziranju od 2 puta 1,0 g hiperdozira ili hipodozira vankomicin, što može ostaviti posljedice. Registrirana je naglušost, čak i gluhoća kod djece kao posljedice neprimjerenog doziranja vankomicina.

Enterokoki

E. faecalis, rezistencija je bez promjena u odnosu na prethodnu godinu. Kod *E. faeciuma* rezistencija na vankomicin raste s 15% u 2015. na 17% u 2016. godini, što govori o stabilnom trendu porasta. Do sada, svi VRSA koji su izolirani, potječu od pacijenata koji su bili VRE pozitivni te je izuzetno važno kod svih MRSA u pacijenata koji su kolonizirani s VRE testirati osjetljivost na vankomicin.

H. influenzae

U 2016. godini je porasla rezistencija na ampicilin (24% u odnosu na 20% prošle godine), a i za osjetljive sojeve je važno u lokalnim sredinama propagirati pravilnu upotrebu amoksicilina u dozi od 3 puta 750 mg po. Sve više se detektira BLNAR sojeva, što je dijelom i posljedica preciznijih graničnih vrijednosti za ampicilin.

E. coli

Koristimo dvostruku interpretaciju za ko-amoksiklav (AMC). Kod nekomplikiranih uroinfekcija rezistencija iznosi 10%, a za sistemske infekcije iznosi 15%. Na cefalosporine 3. generacije rezistencija polako raste, 1% po godini. U 2016. godini iznosi 10%. Osjetljivost na nitrofurantoin je ostala na 3%, a na kotrimoksazol je porasla s 24% na 27%.

Rezistencija na kinolone polako raste (19%). Prema EUCAST smjernicama pooštren je break point za norfloksacin, što dovodi, ponekad, do različite interpretacije osjetljivosti soja na norfloksacin i ciprofloksacin. Takve sojeve je potrebno poslati u referentni centar u Kliniku za infektivne bolesti na retestiranje. Nema zabilježene rezistencije na karbapeneme (0%).

Proteus mirabilis bez promjena.

K. pneumoniae bez većih promjena. Rezistencija na karbapeneme iznosi 1%, kao i prethodne godine.

Skupina *Enterobacter spp./Serratia spp./Citrobacter spp.* nema promjena.

Rezistencija *P. aeruginosa* slična je prethodnoj godini, za IMI iznosi 18%; MEM 17%.

A. baumannii rezistencija na karbapeneme se zaustavila na 85%.

Salmonella spp. nema promjena.

Rezistencija *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli* na ciprofloksacin je porasla s 50% (2015.) na 60%, što je vjerojatno odraz kretanja potrošnje antibiotika u veterinarskom sektoru.

O osjetljivosti *N. gonorrhoeae* izvijestila je dr.sc.Blaženka Hunjak, koja je ispred HZJZ uključena u EURO GASP (Projekt praćenja učestalosti i rezistencije gonokoka), kojeg je pokrenuo ECDC sa ciljem praćenja učestalosti i ispitivanja osjetljivosti gonokoka. Od 2016. godine praćenje antimikrobne osjetljivosti izolata *N. gonorrhoeae* je uključeno u program praćenja u okviru rada Odbora. Tijekom prethodne godine prikupljeno je 15-tak sojeva iz različitih mikrobioloških laboratorija u Hrvatskoj. Izolati se poslani u Englesku (National Institute for Public Health) na retestiranje. U Hrvatskoj se, nažalost, rijetko traži pretraga na *N. gonorrhoeae* te podaci o njezinoj učestalosti izolacije ne odgovaraju stvarnim podacima. Osnivanjem ambulante za AIDS i njezinim aktivnim radom porastao je i broj izolata gonokoka.

Prim.Vera Katalinić Janković je prezentirala kretanje osjetljivosti *M. tuberculosis* te se pri tome zahvalila svim kolegicama i kolegama koji na vrijeme dostavljaju izvještaje iz svojih laboratorija u

Referentni laboratorij za dijagnostiku tuberkuloze HZJZ. U 2016. godini nije izoliran niti jedan novi MDR soj *M. tuberculosis*, što je osobito dobra vijest.

Ad3)

Formulari za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u 2017. godini vrlo se malo mijenjaju, odnosno uvodi se fosfomicin u praćenju osjetljivosti *E.coli* te se prestaje s praćenjem ceftibutena kod enterobakterija, s obzirom da nije više dostupan na europskom tržištu. Svi članovi Odbora će formulare dobiti putem maila u 9. mjesecu, kao podsjetnik uoči početka praćenja.

Ad4)

Doc. Bukovski je izvijestila članove Odbora o rezultatima vanjske kontrole kvalitete Neqas EARS-Net jesen 2016, distribucija 4060 u kojoj su laboratoriji dobili 6 sojeva na ispitivanje:

E. coli soj koji proizvodi AmpC β-laktamazu, rezistentan na sve β-laktamske antibiotike osim imipenema i meropenema. Najveći nesklad uočen je kod ispitivanja osjetljivosti na piperacilin+tazobactam i ertapenem.

K. pneumoniae soj koji proizvodi OXA-1 i SHV-1, rezistentan na mnoge β-laktamske antibiotike, kolistin i kinolone.

S. aureus –soj s *mecC* genom, rezistentan na β-laktame, a osjetljiv na sve ostale antibiotike.

S. pneumoniae - soj je rezistentan na eritromicin i klindamicin, a osjetljiv na ostale antibiotike.

P. aeruginosa- rezistentan na kinolone, gentamicin, tobramicin, karbapeneme te piperacilin-tazobaktam.

A. baumannii complex – soj rezistentan na gentamicin i ciprofloksacin, a osjetljiv na amikacin, kolistin, imipenem, meropenem i tobramicin.

Podijeljeni su sojevi (2 komada) u sklopu proljetne vanjske kontrole za svaki laboratorij uz pripadajuće formulare, koje nakon identifikacije sojeva i provedenog testiranja, treba poslati **do kraja 6.mjeseca na e-mail:** doc.Bukovski suzana.bukovski@bfm.hr.

Ad 5)

Payerl-Pal je izvijestila o kretanju bolničke potrošnje antibiotika. Za 2016. godinu podatke, do sastanka Odbora, nisu poslale 2 bolnice te zbog toga nije bilo moguće prikazati ukupnu bolničku potrošnju prema podacima bolničkih ljekarni za 2016.

Od 2012. godine uvode se tehnička poboljšanja za prikupljanje i unos podataka, tako da je za 2016. godinu na internet stranicama ISKRA-e uz upute za praćenje potrošnje, formular za popunjavanje administrativnih podataka o ustanovi, e-mail adresa (iskra.antibiotici@gmail.com) za slanje podataka on-line te „template“ za unošenje podataka, koji je usklađen s TESSY-em, a omogućava bržu, pouzdaniju i jednostavniju obradu prikupljenih podataka o potrošnji antibiotika. Novost je ta da su se podaci mogli unositi kao broj potrošenih kutija ili broj potrošenih komada, te je omogućen direktan eksport podataka iz ljekarni u excel tablicu. Većina bolnica (49) dostavila je podatke o potrošnji u komadima, dok je 16 bolnica dostavilo u paketima. Samo 4 bolnice su iskoristile mogućnost direktnog eksportiranja iz vlastitog informacijskog sustava u predloženu tablicu. Od 2014. godine započeli smo

s prikupljanjem i ostalih skupina antimikrobnih lijekova u skladu s ATK klasifikacijom, a to su: J02 antimikotici za sistemsku upotrebu, J04 lijekovi za liječenje tuberkuloze; J05 antiviralni lijekovi, D01B antifungalni lijekovi za sistemnu upotrebu; P 01A antiparazitarni lijekovi.

I dalje se usporedno prati ambulantna potrošnja antibiotika prema podacima HZZO-a i prema podacima dobivenim iz veletrgovanja. U 2016. godini ambulantna potrošnja prema podacima HZZO-a iznosi 21,02, što je manje u odnosu na prethodne četiri godine. Uočava se porast potrošnje uskospektralnih penicilina (J01CE) te diskretan pad kombinacije penicilina s inhibitorima (J01CR).

Ad6)

Dr. Iva Butić je prikazala pojavu i kretanje multirezistentnih bakterija u Hrvatskoj od 2007. godine do 5. mjeseca 2017. godine. (2162 soja enterobakterija; 565 sojeva *Enterococcus* spp., 45 sojeva *S. pneumoniae*; 29 sojeva *N. meningitidis*; 21 soj *H. influenzae*; 20 sojeva *Staphylococcus* spp.). Iako su detektirani već 2007. godine **VIM** pozitivni sojevi značajnije se počinju izolirati u 2011., osobito u 2012. godini (najveći broj u KBC Zagreb, KBD; KBC ST) te 2013. godini. Najveći broj izolata zabilježen je u 2016. godini. Među VIM pozitivnim sojevima preko 50% čini *Enterobacter* spp.

NDM karbapenemaze se detektiraju po prvi puta u 2009. godini, a nakon toga se prati njihova sporadična pojavnost. Značajan porast NDM pozitivnih izolata bilježi se u 2015. godini te osobito u 2016. godini. Izolacija sojeva s **KPC** karbapenemazama krenula je u 2011. godini, regionalno (sjeverozapadna Hrvatska) u tri centra, što je u potpunosti stavljeno pod kontrolu. I u 2015. godini prati se samo regionalno širenje, bez zahvaćenosti drugih područja u Hrvatskoj. U 2017. godini ponovno se bilježi veći broj takvih izolata, još uvijek u istom geografskom području.

OXA 48 karbapenemaza po prvi puta se registrira 2012. godine i sporadično se javlja u sljedećoj godini, da bi u 2014. godini u dva centra (KBSD; KBD) značajno porasla izolacija, a u 2015. godini proširila se i u druge centre (KIB; KBSM, ZZJZ BJ; ZZJZ SB). U prvom djelu 2015. godine dolazi do izolacije najvećeg broja OXA-48 sojeva i naglašenog širenja. OXA-48 sojevi se izrazito šire u 2016. godini, najviše do sada, ali i u prvom djelu 2017. godine.

Vankomicin rezistentan *E. faecium* je prisutan od 2011. godine, a u 2015. i 2016. godini bilježi se izraziti porast tih izolata, uglavnom u zagrebačkim klinikama. U većini sojeva se radi o vanA tipu rezistencije.

Nastavlja se praćenje i slanje enterobakterija neosjetljivih na ertapenem (ili bilo koji karbapenem) u Kliniku za infektivne bolesti na potvrdu i provjeru mehanizma rezistencije.

Ad7)

Tambić Andrašević je informirala članove Odbora o GLASS projektu, globalnom praćenju antimikrobne rezistencije koji uključuje i EARS-Net podatke, ali ima namjeru širiti praćenje i na druge vrste uzoraka. Kako je kompjuterizacija mikrobioloških laboratorija u zadnjim godinama unaprijeđena u Hrvatskoj, vjerojatno će se praćenje rezistencije u budućnosti moći odvijati elektronskim putem.

Prof.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević, v.r.
Predsjednica Odbora

Dr. Marina Payerl Pal, v.r.
Tajnica Odbora