



Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila

**Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2014**

## PREGLED OBČUTLJIVOSTI BAKTERIJ ZA ANTIBIOTIKE - SLOVENIJA 2014

**Avtorji:** Iztok Štrumbelj, Mateja Pirš, Ingrid Berce, Jerneja Fišer, Andrej Golle, Tatjana Harlander, Samo Jeverica, Martina Kavčič, Jana Kolman, Slavica Lorenčič – Robnik, Tadeja Matos, Verica Mioč, Manica Mueller – Premru, Metka Paragi, Irena Piltaver Vajdec, Helena Ribič, Katja Seme, Alenka Štorman, Viktorija Tomič, Barbara Zdolšek, Manca Žolnir – Dovč

**Urednik:** Iztok Štrumbelj  
**Tehnična urednica:** Mateja Pirš  
**Recenzija:** Eva Ružić Sabljic

**Založba in avtorske pravice:** Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ), Ljubljana

**Izdaja:** Prva izdaja, elektronska publikacija, junij 2016

**Leto izida** (elektronska objava): 2016

**Spletna lokacija:** <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

### Predlagano citiranje:

Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Fišer J, Golle A, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Kolman J, Lorenčič – Robnik S, Matos T, Mioč V, Mueller – Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdolšek B, Žolnir – Dovč M. *Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2014*. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2016. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

615.33.015.8(0.034.2)

579.61(0.034.2)

PREGLED občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2014 [Elektronski vir] / [avtorji Iztok Štrumbelj ... [et al.] ; urednik Iztok Štrumbelj]. - 1. izd. - El. knjiga. - Ljubljana : Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ), 2016

ISBN 978-961-94044-0-9 (pdf)

1. Štrumbelj, Iztok

285056000

| <b>Avtorji</b>                   | <b>Laboratorij, organizacija</b>                                                                        |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Iztok Štrumbelj</b>           | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota  |
| <b>Mateja Pirš</b>               | Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani                             |
| <b>Ingrid Berce</b>              | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica    |
| <b>Jerneja Fišer</b>             | Mikrobiološki laboratorij, Splošna bolnišnica "dr. Franca Derganca" Nova Gorica                         |
| <b>Andrej Golle</b>              | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor        |
| <b>Tatjana Harlander</b>         | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto     |
| <b>Samo Jeverica</b>             | Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani                             |
| <b>Martina Kavčič</b>            | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper          |
| <b>Jana Kolman</b>               | Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za nalezljive bolezni                                      |
| <b>Tadeja Matos</b>              | Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani                             |
| <b>Slavica Lorenčič - Robnik</b> | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor        |
| <b>Verica Mioč</b>               | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo          |
| <b>Manica Mueller - Premru</b>   | Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani                             |
| <b>Metka Paragi</b>              | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo          |
| <b>Irena Piltaver Vajdec</b>     | Oddelek za mikrobiologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec                                            |
| <b>Helena Ribič</b>              | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj          |
| <b>Katja Seme</b>                | Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani                             |
| <b>Alenka Štorman</b>            | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje          |
| <b>Viktorija Tomič</b>           | Laboratorij za respiratorno mikrobiologijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik |
| <b>Barbara Zdolšek</b>           | Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje          |
| <b>Manca Žolnir - Dovč</b>       | Laboratorij za mikobakterije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik               |
| <b>Kontaktna oseba</b>           | <b>Kontaktni naslov</b>                                                                                 |
| Iztok Štrumbelj                  | iztok.strumbelj@nlzoh.si                                                                                |

# Kazalo

## UVOD 5

## PREGLED OBČUTLJIVOSTI IZBRANIH BAKTERIJ 11

### PO GRAMU POZITIVNE BAKTERIJE 11

*Staphylococcus aureus*, celota in posebej MRSA 12 - 13

*Enterococcus faecalis* 14

*Enterococcus faecium* 15

*Streptococcus pneumoniae* 16

*Streptococcus pyogenes* 19

*Mycobacterium tuberculosis* 20

### PO GRAMU NEGATIVNE BAKTERIJE 21

*Neisseria meningitidis* 22

*Neisseria gonorrhoeae* 23

*Escherichia coli*, celota in posebej ESBL - *E. coli* 24 - 25

*Klebsiella pneumoniae*, celota in posebej ESBL - *K. pneumoniae* 26 - 27

*Salmonella* spp. 28

*Pseudomonas aeruginosa* 29

*Acinetobacter baumannii* 30

*Stenotrophomonas maltophilia* 31

*Campylobacter jejuni* 32

*Campylobacter coli* 33

*Haemophilus influenzae* 34

*Moraxella catarrhalis* 35

## DODATEK - PRIMER STROKOVNE PRESOJE PRI PRIKAZU PODATKOV 36

## LITERATURA 37

# Uvod

## Namen besedila

Namen tega pregleda Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) je predstaviti podatke o občutljivosti in odpornosti izolatov izbranih bakterijskih vrst in skupin v Sloveniji v letu 2014. Pregled zajema 18 bakterijskih skupin (17 vrst in en rod). Občutljivost bakterij za antibiotike (v besedilu »antibiotik« pomeni protibakterijsko zdravilo) se hitro zmanjšuje, zlasti pri po Gramu negativnih bakterijah. Spremljanje občutljivosti nam daje izhodiščne podatke v boju proti temu pojavu.

## Spremembe v primerjavi s poročili SKUOPZ iz preteklih let – prehod na EUCAST in spremenjen zajem izolatov

**Prehod na EUCAST:** skoraj vsi slovenski laboratoriji smo v letu 2014 pri testiranju občutljivosti prešli na smernice »European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing« - EUCAST <sup>(1)</sup>. V tem poročilu so zajeti le izolati, testirani po smernicah EUCAST. Te smernice v Evropi močno prevladujejo, njihova uporaba se širi tudi na druge celine. Izjema je bakterija *Mycobacterium tuberculosis*, pri kateri se uporabljajo mednarodne smernice, ki jih priznava tudi Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (»European Centre for Disease Prevention and Control« – ECDC) <sup>(2)</sup>.

V prejšnjih letih smo za antibiogramе večinoma uporabljali smernice ameriške organizacije »Clinical and Laboratory Standards Institute« - CLSI <sup>(3)</sup>. Med smernicami EUCAST in CLSI so nekatere razlike v metodologiji in v interpretaciji rezultatov. Pri morebitni primerjavi s preteklimi leti moramo upoštevati, da so deleži občutljivosti / odpornosti lahko deloma spremenjeni zaradi različnosti smernic – razlike so različno velike pri različnih antibiotikih / bakterijah in jih je praktično nemogoče številčno ovrednotiti.

Ker so izolati bakterij za določen antibiotik pogosto povsem občutljivi (rezultat po obojnih smernicah je občutljivost), ali pa zelo odporni (rezultat po obojnih smernicah je odpornost), redko pa v bližini meja, kjer je rezultat po CLSI ali EUCAST drugačen, **ocenjujemo**, da zaradi spremembe uporabljenih smernic pri **večini** v tabelah predstavljenih kombinacij antibiotik / bakterija ni prišlo do velikih sprememb v deležih odpornih / občutljivih izolatov. Nekatere pomembne novosti zaradi smernic so navedene ob rezultatih posamezne bakterije.

**Spremenjen zajem izolatov:** pri nekaterih bakterijah smo zajeli drugačno obdobje leta kot v preteklih letih in različne pošiljateljce vzorcev: tokrat so upoštevani klinični izolati vseh pošiljateljev.

## Uvodno opozorilo – o izolatih

Uvodoma je pomembno opozoriti, da rezultati izvirajo iz redne mikrobiološke diagnostike, ki se pogosteje uporablja pri težjih bolnikih in/ali pri bolnikih, pri katerih izkustveno zdravljenje ni bilo uspešno. Pri teh bolnikih je verjetneje, da so njihovi izolati bolj odporni kot so pri bolnikih, ki zbolijo doma z blažimi okužbami, so izkustveno uspešno zdravljeni in pri katerih vzorci niso bili odvzeti. Po drugi strani so morda izolati bolnikov iz enot z velikim številom okužb in z veliko rabo antibiotikov ali izolati populacij bolnikov, ki so pogosto zdravljeni z antibiotiki, bolj odporni, kot je razvidno iz tabel.

Rezultati povedo, kakšna je občutljivost za antibiotike v veliki populaciji slovenskih rednih izolatov. Če bi želeli rezultate uporabiti za posamezne populacije bolnikov, bi bila potrebna velika previdnost in smiselni predhodni posvet z avtorji.

## Opis populacij izolatov

Vsi izolati izvirajo iz kliničnih vzorcev, izolati iz presejalnih kužnin so bili izključeni.

Pri vseh bakterijskih vrstah so upoštevani **prvi izolati pri bolnikih v določenem obdobju, iz vseh vzorcev**. Ponavljajoči se izolati iste vrste v navedenem obdobju so bili izključeni. Obdobje, iz katerega so izolati, je navedeno pri vsaki bakteriji posebej. Pri večini bakterijskih vrst so bile zajete tri četrtine leta (od 1. 4. 2014, ko so laboratoriji v rednem delu prešli na smernice EUCAST); pri bakterijah, kjer so laboratoriji prešli na EUCAST že 1. 1. 2014, so rezultati prikazani za celo leto 2014.

Zajeti so izolati iz vseh vzorcev, iz invazivnih in ne-invazivnih okužb, iz bolnišnic in ambulant. V preteklosti smo ponekod upoštevali le bolnišnične izolate. Prednost tega pristopa je večji nabor zajetih vrst in večje število izolatov. To med drugim omogoča zaznavo novih oblik odpornosti že takrat, ko je takih izolatov malo. Pomanjkljivost je heterogenost vzorcev, iz katerih izolati izvirajo, zato so primerjave rezultatov z drugimi objavami (npr. podatki drugih držav) le približne ocene stanja.

Za **primerjave rezultatov analiz odpornosti bakterij med državami EU** so najprimernejši podatki najmanj heterogenih izolatov, to so izolati izbranih bakterijskih vrst, osamljenih iz hemokultur in likvorjev v okviru evropske mreže »European Antimicrobial Resistance Surveillance Network« (EARS-Net). Mrežo koordinira in vodi Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC). Slovenski del mreže (**EARS-Net Slovenija**) in njeni rezultati so dosegljivi na medmrežnem naslovu Nacionalnega inštituta za javno zdravje.

**Uporabljene smernice za interpretacijo antibiograma in izvor podatkov za različne bakterije.**

| Vrsta bakterije                     | Uporabljene smernice | Izvor podatkov                |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>      | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Campylobacter jejuni</i>         | EUCAST               | Ingrid Berce s sodelavci      |
| <i>Campylobacter coli</i>           | EUCAST               | Ingrid Berce s sodelavci      |
| <i>Enterococcus faecalis</i>        | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Enterococcus faecium</i>         | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Escherichia coli</i>             | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Haemophilus influenzae</i>       | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>        | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>   | ECDC                 | Manca Žolnir-Dovč s sodelavci |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>        | EUCAST               | Samo Jeverica s sodelavci     |
| <i>Neisseria meningitidis</i>       | EUCAST               | Metka Paragi s sodelavci      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Salmonella</i> spp.              | EUCAST               | Alenka Štorman s sodelavci    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>     | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>       | EUCAST               | Člani SKUOPZ s sodelavci      |

**Legenda kratic:** EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control

## Izvor podatkov

Podatki so bili zbrani na dva načina. Za pogostejše bakterijske vrste so podatke zbrali člani SKUOPZ. Za druge, redkejšje vrste so podatke posredovali vodje skupin, ki v Sloveniji spremljajo posamezne bakterijske vrste na nacionalni ravni. Sodelovali so predstavniki vseh laboratorijev in organizacij, ki so v letu 2014 imeli svoje člane v SKUOPZ in so prešli na smernice EUCAST – seznam sodelujočih organizacij je ob seznamu avtorjev.

## Metode testiranja izolatov na občutljivost za antibiotike, priprava zbirnega antibiograma

Antibiogrami, iz katerih izvirajo v nadaljevanju predstavljeni podatki, so narejeni z različnimi metodami - z difuzijo v agarju z diski, z gradient difuzijsko metodo ali z avtomatiziranimi metodami, ki so izpeljanke standardnih mikrodilucijskih metod.

Ne glede na metodo izvedbe so cone ali minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za posamezno bakterijo interpretirane po smernicah, ki so navedene v tabeli na prejšnji strani.

Pri analizi podatkov za zbirni antibiogram smo upoštevali mednarodne smernice <sup>(4, 5)</sup>.

## Subpopulacije treh bakterijskih vrst

Smernice priporočajo poseben prikaz subpopulacij nekaterih odpornih bakterij, npr. bakterij z betalaktamazami razširjenega spektra (ESBL) <sup>(5)</sup>. Posebej prikazane subpopulacije so:

- Proti meticilinu (oksacilinu) odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- ESBL - *Escherichia coli*
- ESBL - *Klebsiella pneumoniae*.

Metoda za ugotavljanje MRSA je enaka pri CLSI in EUCAST, zato zaradi spremembe uporabljenih smernic ni spremembe v deležu MRSA <sup>(1, 3)</sup>.

Metode za ugotavljanje ESBL v smernicah CLSI in EUCAST so pri *E. coli* in *K. pneumoniae* zelo podobne, zato so tudi deleži ESBL, ki smo jih prej ugotavljali po smernicah CLSI, zdaj pa po EUCAST, primerljivi <sup>(3, 6)</sup>.



## Način prikaza podatkov

**Zajeto časovno obdobje** je navedeno pri vsaki bakteriji posebej in je pri nekaterih izolatih od 1. januarja, pri drugih od 1. aprila 2014 ter pri vseh do 31. decembra 2014.

**Nabor antibiotikov:** navedeni so le antibiotiki, ki so bili testirani pri več kot polovici izolatov in v več kot polovici laboratorijev; nismo predstavili »rezervnih« antibiotikov, ki se testirajo le pri odpornih izolatih. Če se podatki v tabeli nanašajo le na antibiotike za okužbe sečil, se pravilo nanaša na število izolatov iz seča. Poleg tega pravila smo upoštevali strokovno presojo - v dodatku na koncu besedila je primer, ki ponazarja njen pomen.

Število izolatov je večinoma zelo veliko. Izjema so meningokoki - zaradi majhnega števila izolatov pri njih nismo prikazali odstotkov, ampak le število izolatov v posamezni kategoriji; smernice odsvetujejo računanje odstotkov, če je število izolatov majhno <sup>(5)</sup>.

Legenda okrajšav v tabelah:

- % S - pomeni odstotek izolatov, ki so bili za antibiotik občutljivi (angl. *Susceptible*)
- % I - pomeni odstotek izolatov, ki so bili za antibiotik zmerno občutljivi (angl. *Intermediate*)
- % R - pomeni odstotek izolatov, ki so bili proti antibiotiku odporni (angl. *Resistant*)
- / - poševnica v kategoriji pomeni, da pri tej bakteriji ni te kategorije za ta antibiotik.

Isti odstotki kot v tabelah so za večjo nazornost prikazani tudi na slikah.

Rdeča barva označuje odpornost, rumena zmerno občutljivost, zelena občutljivost.

Odstotki v tabelah so po strokovnih priporočilih zaokrožitve na cela števila, brez decimalk <sup>(5)</sup>. Izjeme so naslednje:

- Nič ali 100 odstotkov pomeni točno 0 ali 100 odstotkov, brez zaokroževanja.
- Če je ugotovljeni odstotek večji kot nič ( $> 0$ ), a manjši kot 1 ( $< 1$ ), je v tabelah naveden kot  $< 1$ .
- Če je ugotovljeni odstotek večji kot 99 ( $> 99$ ), a manjši kot 100 ( $< 100$ ), je v tabelah naveden kot  $> 99$ .

Navedene izjeme so zato, da je iz tabele razvidno, ali gre za popolno prisotnost (100 %) ali odsotnost kategorije (0 %), ali pa ne. Pri izolatih z nekaterimi pomembnimi mehanizmi odpornosti so odstotki navedeni v besedilu nad tabelo s toliko decimalnimi mesti, kolikor je potrebno.

Zaradi zaokroževanja seštevke odstotkov S, I in R izolatov ponekod ni 100 %.

## Večkratno odporne bakterije

Potrebno je opozoriti na naraščajoči problem večkratno odpornih bakterij <sup>(7-11)</sup>.

Prikazani rezultati števila in odstotkov večkratno odpornih prvih izolatov **ne zajamejo celotnega bremena teh bakterij**. Včasih je prva okužba pri bolniku povzročena z občutljivim izolatom, kasnejša okužba pa z večkratno odpornim izolatom iste vrste. Kasnejši večkratno odporni izolati iste vrste niso prvi izolati, zato v predstavljene podatke niso zajeti, saj metoda upošteva le prve izolate iste bakterijske vrste pri bolniku.

Med v besedilu prikazanimi izolati so najpogostejše večkratno odporne bakterije MRSA (N = 430), ESBL - *E. coli* (N = 1325) in ESBL - *K. pneumoniae* (N = 517). Številke veljajo za zajeto obdobje od 1.4. do 31. 12. 2014 (tri četrtine leta).

Tudi pri nas so se pojavili zaenkrat redki izolati **enterobakterij s karbapenemazami** - v nekaterih bližnjih državah so velik problem. Ti izolati so ekstremno odporni proti skoraj vsem antibiotikom, zato je preprečevanje njihovega širjenja izredno pomembno. **Dokler je število teh izolatov majhno, so učinkoviti ukrepi možni.**

Posebej v bolnišničnem okolju večkratno odporni izolati vrst *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* in *Stenotrophomonas maltophilia* niso redkost.

## Zaključek uvoda

Spremljanje odpornosti samo po sebi odpornosti ne spreminja. Le ogledalo je. Lahko pa nas rezultati spodbudijo k dejanjem – kaj lahko storimo, je zapisano v številnih virih, npr. v dokumentu Svetovne zdravstvene organizacije <sup>(7)</sup>. Z ukrepi ne smemo odlašati, saj večine zamujenega ni mogoče popraviti. V navedenem viru ugotavljajo:

**»Posebej zaskrbljujoče je, da je, ko se razvije, odpornost proti protimikrobnim zdravilom ali nepovratna ali pa se zmanjšuje zelo počasi, kljub uvedbi ukrepov za njeno omejevanje in ukrepom za smiselno rabo protimikrobnih zdravil. Posledično je zgodnja uvedba ukrepov proti razvoju odpornosti in za preprečevanje širjenja odpornosti ključna javnozdravstvena strategija.«** <sup>(7)</sup>

## Po Gramu pozitivne bakterije

| Bakterija                           | Število prvih izolatov |
|-------------------------------------|------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | 6005                   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>        | 4852                   |
| <i>Enterococcus faecium</i>         | 1081                   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>     | 1182                   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>       | 874                    |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> * | 127                    |

\* *Mycobacterium tuberculosis* ima posebne značilnosti, a v osnovi sodi med po Gramu pozitivne bakterije.

## Staphylococcus aureus

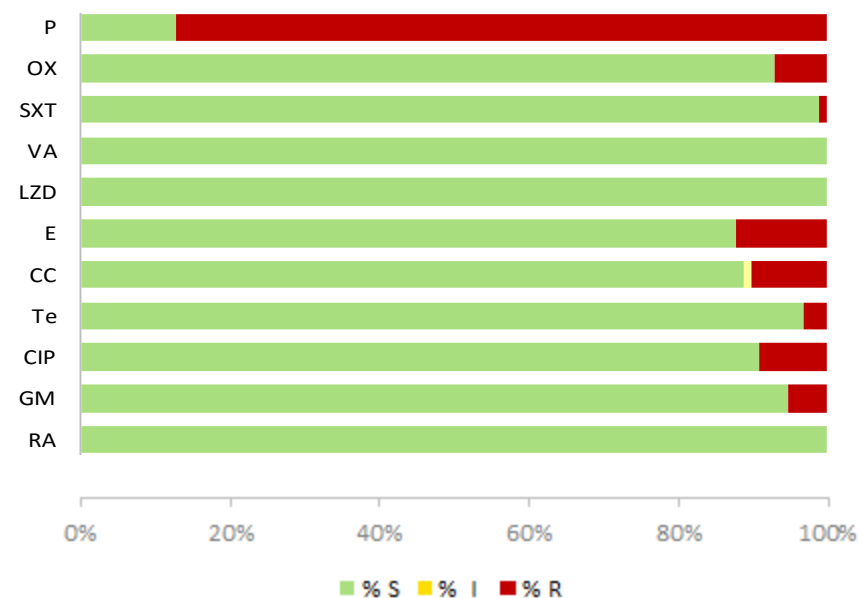
**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Med 6005 testiranimi izolati je bilo 430 izolatov (7,2 %) odpornih proti oksacilinu (angl. "methicillin - resistant Staphylococcus aureus, MRSA"). Odpornost proti oksacilinu pomeni odpornost proti vsem betalaktamskim antibiotikom – izjemi sta lahko ceftarolin in ceftobiprol (to sta cefalosporina, ki sta proti MRSA učinkovita, če proti njima izolat nima pridobljene odpornosti; antibiotika nista v naboru antibiotikov, ki se v laboratorijih SKUOPZ redno testirajo). Občutljivost MRSA izolatov je prikazana na naslednji strani.

| Antibiotik                  | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|-----------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Penicilin                   | P         | 13  | /   | 87  | 5977                   |
| Oksacilin                   | OX        | 93  | /   | 7   | 6005                   |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | SXT       | >99 | <1  | <1  | 6005                   |
| Vankomicin                  | VA        | >99 | /   | <1  | 4480                   |
| Linezolid                   | LZD       | >99 | /   | <1  | 4356                   |
| Eritromicin                 | E         | 88  | <1  | 12  | 5887                   |
| Klindamicin                 | CC        | 89  | <1  | 10  | 5887                   |
| Tetraciklin                 | Te        | 97  | <1  | 3   | 5907                   |
| Ciprofloksacin              | CIP       | 91  | /   | 9   | 5978                   |
| Gentamicin*                 | GM        | 95  | /   | 5   | 5938                   |
| Rifampicin*                 | RA        | >99 | <1  | <1  | 4868                   |

\* gentamicin in rifampicin - pri stafiloknih okužbah se ne uporabljata kot samostojen antibiotik



## MRSA (proti oksacilinu odporni *S. aureus*)

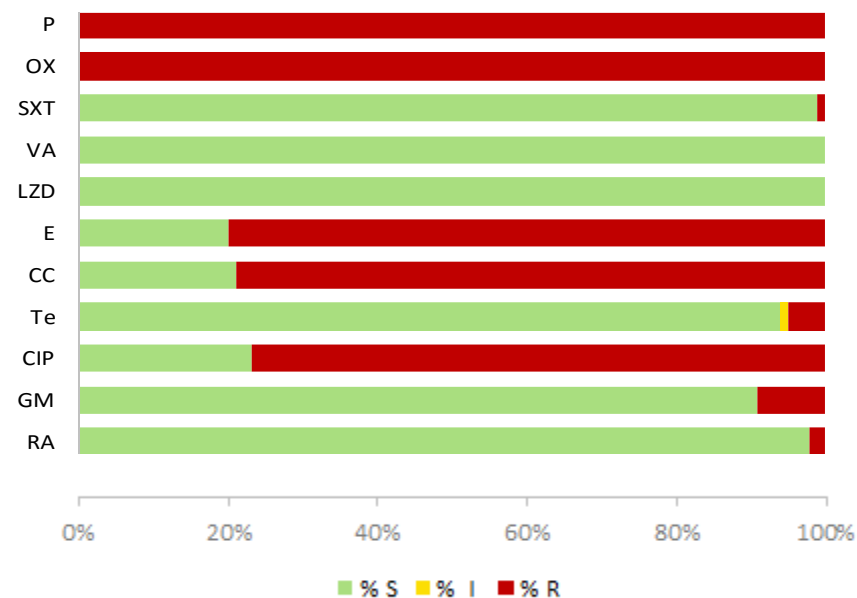
**Zajeti izolati:** subpopulacija izolatov vrste *S. aureus* s prejšnje strani: izolati, odporni proti oksacilinu.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Odpornost proti oksacilinu pomeni odpornost proti vsem betalaktamskim antibiotikom – izjemi sta lahko ceftarolin in ceftobiprol (to sta cefalosporina, ki sta proti MRSA učinkovita, če proti njima izolat nima pridobljene odpornosti; antibiotika nista v naboru antibiotikov, ki se v laboratorijih SKUOPZ redno testirajo). Eden od 400 testiranih izolatov MRSA (0,25 %) je bil odporen proti vankomicinu. V smernicah EUCAST za vankomicin ni kategorije zmerna občutljivost. Sevi, ki pri testiranju vankomicina niso občutljivi, namreč niso občutljivi za klinično dosegljive koncentracije vankomicina.

| Antibiotik                     | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|--------------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Penicilin                      | P         | 0   | /   | 100 | 430                    |
| Oksacilin                      | OX        | 0   | /   | 100 | 430                    |
| Trimetoprim-sulfametoksazol    | SXT       | 98  | <1  | 1   | 430                    |
| Vankomicin                     | VA        | >99 | /   | <1  | 400                    |
| Linezolid                      | LZD       | >99 | /   | <1  | 347                    |
| Eritromicin                    | E         | 20  | 0   | 80  | 422                    |
| Klindamicin                    | CC        | 21  | 0   | 79  | 422                    |
| Tetraciklin                    | Te        | 95  | <1  | 5   | 424                    |
| Ciprofloksacin / levofloksacin | CIP/LVX   | 23  | /   | 77  | 430                    |
| Gentamicin*                    | GM        | 91  | /   | 9   | 426                    |
| Rifampicin*                    | RA        | 98  | <1  | 2   | 388                    |

\* gentamicin in rifampicin - pri stafiloknih okužbah se ne uporabljata kot samostojen antibiotik



## Enterococcus faecalis

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

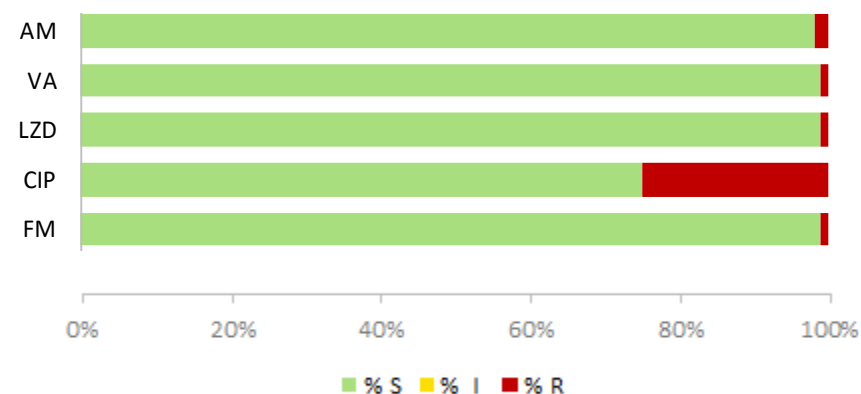
**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Pri vrsti *E. faecalis* je odpornost proti ampicilinu redka.

Med 4850 z vankomicinom testiranimi izolati je bilo 5 izolatov odpornih proti vankomicinu ("vankomicin rezistentni enterokok, VRE") - **0,1 % VRE pri vrsti *E. faecalis*.**

Med 3854 z gentamicinom testiranimi izolati ima 25 % izolatov visoko stopnjo odpornosti proti gentamicinu (pri teh izolatih ni sinergističnega učinka gentamicina z betalaktamskimi antibiotiki ali z vankomicinom).

| Antibiotik      | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|-----------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Ampicilin       | AM        | 98  | <1  | 2   | 4852                   |
| Vankomicin      | VA        | >99 | /   | <1  | 4850                   |
| Linezolid       | LZD       | >99 | /   | <1  | 3315                   |
| Ciprofloksacin* | CIP       | 75  | /   | 25  | 2501                   |
| Nitrofurantoin* | FM        | >99 | /   | <1  | 2707                   |

\* rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil



## Enterococcus faecium

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Pri vrsti *E. faecium* je odpornost proti ampicilinu 91,4 %. Ti izolati so odporni tudi proti imipenemu.

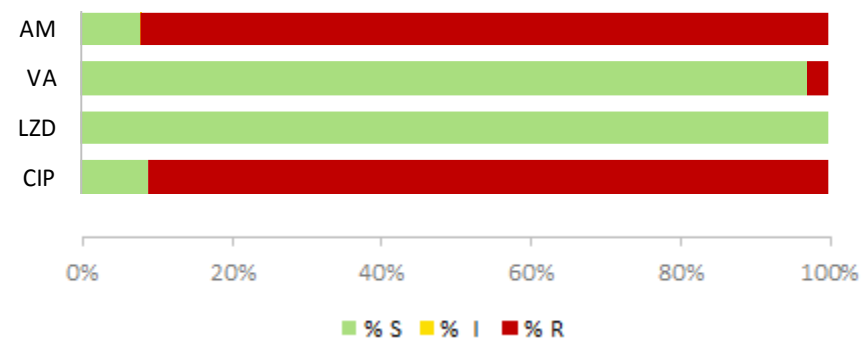
Med 1081 z vankomicinom testiranimi izolati je bilo 30 izolatov odpornih proti vankomicinu - **2,8 % VRE pri vrsti *E. faecium***.

Med 840 z gentamicinom testiranimi izolati je bilo 58 % izolatov z visoko stopnjo odpornosti proti gentamicinu (pri teh izolatih ni sinergističnega učinka gentamicina z betalaktamskimi antibiotiki ali z vankomicinom).

| Antibiotik       | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Ampicilin        | AM        | 8   | <1  | 91  | 1081                   |
| Vankomicin       | VA        | 97  | /   | 3   | 1081                   |
| Linezolid        | LZD       | 100 | /   | 0   | 872                    |
| Ciprofloksacin*  | CIP       | 9   | /   | 91  | 409                    |
| Nitrofurantoin** | FM        | /   | /   | /   | /                      |

\* rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil

\*\* pri izolatih *E. faecium* nitrofurantoina ni mogoče testirati, ker zanj ni interpretacije



## *Streptococcus pneumoniae*

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

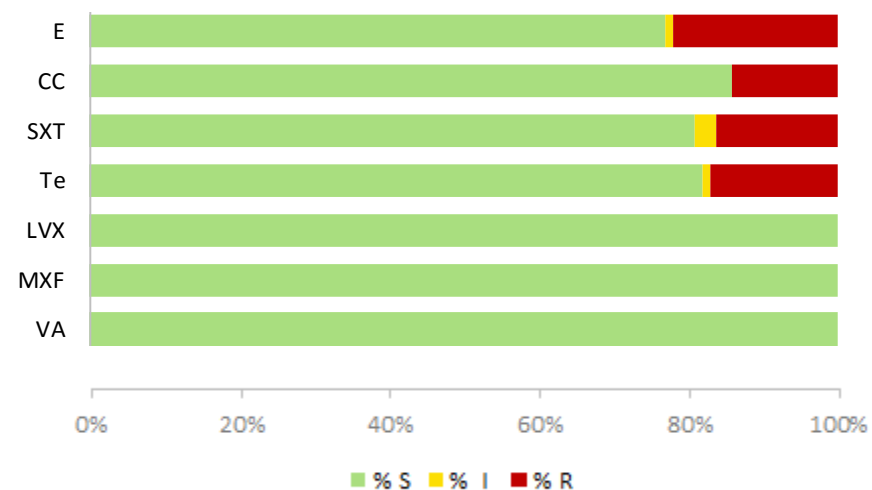
**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** podatki so posebej prikazani za ne-betalaktamske in betalaktamske antibiotike.

### *Streptococcus pneumoniae* - občutljivost za ne-betalaktamske antibiotike

Proti eritromicinu je bilo odpornih 22 % izolatov. Podatki za eritromicin veljajo tudi za druge makrolidne antibiotike, npr. azitromicin in klaritromicin.

| Antibiotik                  | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|-----------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Eritromicin                 | E         | 77  | <1  | 22  | 1181                   |
| Klindamicin                 | CC        | 86  | /   | 14  | 1179                   |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | SXT       | 80  | 3   | 16  | 1175                   |
| Tetraciklin                 | Te        | 82  | <1  | 17  | 1119                   |
| Levofloksacin               | LVX       | >99 | /   | <1  | 899                    |
| Moksifloksacin              | MXF       | >99 | /   | <1  | 840                    |
| Vankomicin                  | VA        | 100 | /   | 0   | 1182                   |





### **Streptococcus pneumoniae - občutljivost za betalaktamske antibiotike**

Isti izolat ima za penicilin lahko več različnih rezultatov - odvisno od MIK za penicilin, vrste okužbe, načina aplikacije zdravila in velikosti odmerka.

Z dvema betalaktamskima antibiotikoma, penicilinom in cefotaksimom, je bilo testirano 991 izolatov, s tremi betalaktamskimi antibiotiki (penicilinom, cefotaksimom in ampicilinom) je bilo testirano 387 izolatov. Ker je za primerjavo občutljivosti treh različnih antibiotikov pomembno, da so z njimi testirani vsi izolati, so na naslednji strani prikazani rezultati teh 387 izolatov.

Kar se občutljivosti za penicilin in cefotaksim tiče, je občutljivost populacije 991 izolatov (občutljivost za penicilin 83 %, za cefotaksim 96 %) zelo podobna občutljivosti 387 izolatov, pri katerih so bili testirani vsi trije betalaktamski antibiotiki (občutljivost za penicilin 84 %, za cefotaksim 94 %).

V tukaj predstavljeni populaciji izolatov prevladujejo izolati iz dihal. Po podatkih iz mreže EARS-Net Slovenija iz istega leta je bila občutljivost invazivnih izolatov za penicilin boljša – kategorija S: 90,3 % <sup>(11)</sup>.

Rezultati 387 izolatov za betalaktamske antibiotike so predstavljeni v treh tabelah:

- povzetek rezultatov za betalaktamske antibiotike pri različnih okužbah
- interpretacija občutljivosti za i.v. penicilin pri pljučnici
- povzetek občutljivosti / odpornosti pri zdravljenju pljučnice z različnimi penicilini.

**Pregled občutljivosti za betalaktamske antibiotike pri različnih okužbah - analiza 387 izolatov *Streptococcus pneumoniae*, pri katerih so bili testirani penicilin, cefotaksim in ampicilin.**

| Antibiotik                                       | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|--------------------------------------------------|-----|-----|-----|------------------------|
| Penicilin i.v., meningitis                       | 84  | /   | 16  | 387                    |
| Penicilin oralno, ne-meningitis                  | 84  | /   | 16  | 387                    |
| Penicilin i. v., ne-meningitis <sup>(Op.1)</sup> | 84  | 16  | <1  | 387                    |
| Ampicilin <sup>(Op. 2)</sup>                     | 93  | 5   | 2   | 387                    |
| Cefotaksim i.v.                                  | 94  | 5   | <1  | 387                    |

<sup>Op.1</sup> Pri pljučnici se z opombo v izvidu rezultat i.v. penicilina zrna občutljivost (»I«) interpretira kot občutljivost pri določenem odmerku – glej tabelo na naslednji strani.

<sup>Op.2</sup> Rezultat ampicilina velja tudi za amoksicilin – pri kategoriji S je ustrezna uporaba oralnega amoksicilina, pri sevih v kategoriji »I« pa oralni antibiotik ni primeren.

#### Interpretacija občutljivosti za i.v. penicilin pri pljučnici - analiza 387 izolatov *Streptococcus pneumoniae*

| MIK za penicilin         | Kategorija občutljivosti | Število / delež izolatov z MIK, navedeno v prvem stolpcu | Odmerek i.v. penicilina pri pljučnici, pri katerem so izolati z navedeno MIK občutljivi za penicilin (interpretacija po smernicah EUCAST) <sup>(Op. 1)</sup> |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤ 0,06                   | S                        | 324 (84 %)                                               | 1 milijon IE x 4 (standardni i.v. odmerek penicilina za občutljive seve)                                                                                     |
| ≤ 0,5 <sup>(Op. 2)</sup> | I                        | 362 (94 %)                                               | 2 milijona IE x 4                                                                                                                                            |
| ≤ 1 <sup>(Op. 2)</sup>   | I                        | 374 (97 %)                                               | 4 milijone IE x 4 ali 2 milijona IE x 6                                                                                                                      |
| ≤ 2 <sup>(Op. 2)</sup>   | I                        | 386 (>99 %)                                              | 4 milijone IE x 6                                                                                                                                            |
| >2                       | R                        | 1 (<1%)                                                  | Ni odmerka penicilina, ki bi ga lahko uporabili za zdravljenje.                                                                                              |

<sup>(Op. 1)</sup> Kumulativni delež občutljivih izolatov je odvisen od maksimalne MIK populacije izolatov in odmerka penicilina <sup>(12)</sup>.

<sup>(Op. 2)</sup> MIK penicilina v kategoriji »I« je večja od 0,06 mg/L in manjša ali enaka navedeni MIK <sup>(12)</sup>.

#### Povzetek občutljivosti / odpornosti pri zdravljenju pljučnice s penicilini - analiza 387 izolatov *Streptococcus pneumoniae*

| Občutljivost / odpornost pri različnih odmerkih različnih penicilinov            | Delež izolatov |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Občutljivost za oralni penicilin ali i.v. penicilin v odmerku 1 milijon IE x 4   | 84 %           |
| Občutljivost za oralni amoksisicilin in ampicilin                                | 93 %           |
| Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 2 milijona IE x 4                       | 94 %           |
| Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 4 milijone IE x 4 ali 2 milijona IE x 6 | 97 %           |
| Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 4 milijone IE x 6                       | > 99 %         |
| Odpornost proti i.v. penicilinu ne glede na odmerek.                             | < 1 %          |

## *Streptococcus pyogenes*

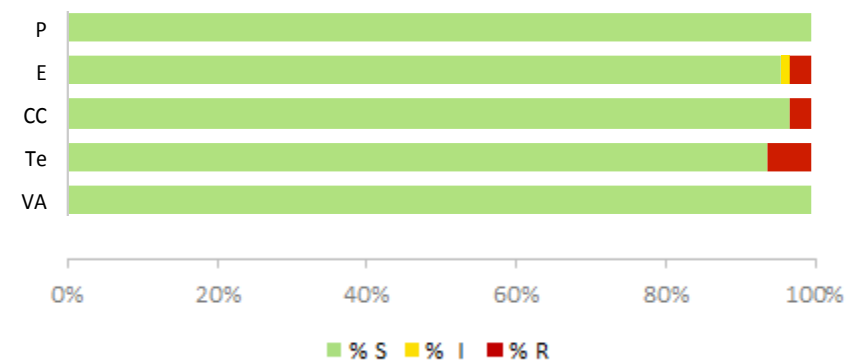
**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Odpornost proti penicilinu ali vankomicinu še ni bila opisana.

Podatki za eritromicin veljajo tudi za azitromicin in klaritromicin.

| Antibiotik  | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|-------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Penicilin   | P         | 100 | /   | 0   | 874                    |
| Eritromicin | E         | 97  | <1  | 3   | 874                    |
| Klindamicin | CC        | 97  | /   | 3   | 874                    |
| Tetraciklin | Te        | 94  | <1  | 6   | 446                    |
| Vankomicin  | VA        | 100 | /   | 0   | 874                    |



## Mycobacterium tuberculosis

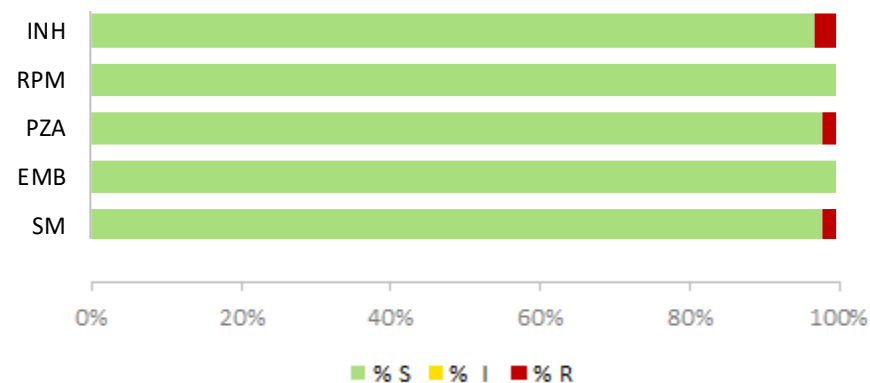
**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 1. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** V letu 2014 smo med 127 bolniki z mikrobiološko dokazano tuberkulozo zabeležili šest bolnikov (4,7%), pri katerih so bolezen povzročili bacili tuberkuloze, odporni proti vsaj enemu zdravilu za zdravljenje tuberkuloze.

Pri teh šestih bolnikih z odpornostjo smo ugotovili: pri dveh bolnikih je bil izolat odporen proti streptomycinu, pri enem proti izoniazidu, pri enem hkrati proti izoniazidu in streptomycinu, pri dveh hkrati proti izoniazidu in pirazinamidu. Streptomycin se za zdravljenje tuberkuloze uporablja le izjemoma, če je izolat odporen proti ostalim zdravilom.

| Antibiotik   | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|--------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Izoniazid    | INH       | 97  | /   | 3   | 127                    |
| Rifampicin   | RPM       | 100 | /   | 0   | 127                    |
| Pirazinamid  | PZA       | 98  | /   | 2   | 127                    |
| Etambutol    | EMB       | 100 | /   | 0   | 127                    |
| Streptomycin | SM        | 98  | /   | 2   | 127                    |



V delih svetovne večkratno odporni bacili tuberkuloze velik problem. V nekaterih vzhodnoevropskih in azijskih državah za takšnimi bacili zboli vsak četrti bolnik, pri nas pa takšne oblike tuberkuloze srečujemo samo izjemoma. V Sloveniji že od leta 1998 obvezno testiramo občutljivost pri vseh novo registriranih bolnikih v državi (začeli smo več kot desetletje pred priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije). Zadnjega bolnika z izolatom, hkrati odpornim proti temeljnima zdraviloma, rifampicinu in izoniazidu, smo v Sloveniji odkrili in zdravili v letu 2009.

## Po Gramu negativne bakterije

| BAKTERIJA                           | Število prvih izolatov |
|-------------------------------------|------------------------|
| <i>Neisseria meningitidis</i>       | 6                      |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>        | 82                     |
| <i>Escherichia coli</i>             | 15721                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 3049                   |
| <i>Salmonella</i> spp.              | 601                    |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 3278                   |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>      | 484                    |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 490                    |
| <i>Campylobacter jejuni</i>         | 1036                   |
| <i>Campylobacter coli</i>           | 88                     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>       | 1101                   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>        | 368                    |

## Neisseria meningitidis

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih z invazivnimi okužbami.

**Obdobje:** 1. 1. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Zaradi majhnega števila izolatov niso navedeni odstotki, ampak **število izolatov** v vsaki kategoriji in skupno število izolatov. Posebej so navedeni možni antibiotiki za zdravljenje meningitisa in antibiotiki, ki so uporabni le za zaščito kontaktov bolnikov (kemoprofilaksa).

### *N. meningitidis*: antibiotiki za zdravljenje meningitisa

| Antibiotik    | Okrajšava | Število prvih izolatov - S | Število prvih izolatov - I | Število prvih izolatov - R | Število prvih izolatov |
|---------------|-----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| Penicilin     | P         | 4                          | 2                          | 0                          | 6                      |
| Cefotaksim    | CTX       | 6                          | /                          | 0                          | 6                      |
| Ceftriakson   | CRO       | 6                          | /                          | 0                          | 6                      |
| Kloramfenikol | C         | 6                          | 0                          | 0                          | 6                      |

### *N. meningitidis*: antibiotiki za zaščito kontaktov

| Antibiotik     | Okrajšava | Število prvih izolatov - S | Število prvih izolatov - I | Število prvih izolatov - R | Število prvih izolatov |
|----------------|-----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| Rifampicin     | RA        | 6                          | /                          | 0                          | 6                      |
| Ciprofloksacin | CIP       | 6                          | /                          | 0                          | 6                      |

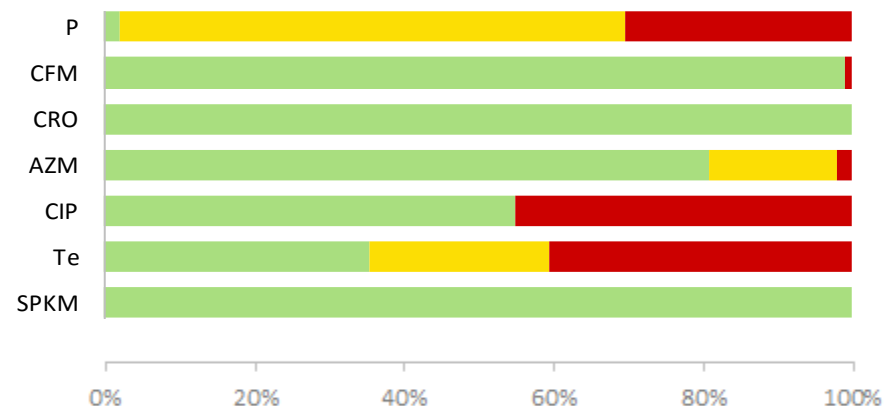
## Neisseria gonorrhoeae

**Zajeti izolati:** upoštevani prvi izolati pri bolnikih znotraj ene epizode bolezni (30 dni).

**Obdobje:** 1. 1. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Spodaj prikazana odpornost izolatov je zelo zaskrbljujoča. Proti vsakemu od štirih oralnih antibiotikov, tudi proti cefksimu, obstajajo odporni sevi. Epidemiologijo odpornosti gonokokov v letih 2006 - 2012 v Sloveniji so raziskali Jeverica in sodelavci, opisan je tudi primer neuspešnega zdravljenja s ceftriaksonom <sup>(9, 10)</sup>.

| Antibiotik     | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|----------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Penicilin      | P         | 2   | 67  | 30  | 82                     |
| Cefksim        | CFM       | 99  | /   | 1   | 82                     |
| Ceftriakson    | CRO       | 100 | /   | 0   | 82                     |
| Azitromicin    | AZM       | 80  | 17  | 2   | 82                     |
| Ciprofloksacin | CIP       | 55  | 0   | 45  | 82                     |
| Tetraciklin    | Te        | 35  | 24  | 40  | 82                     |
| Spektinomycin  | SPKM      | 100 | /   | 0   | 82                     |



## Escherichia coli

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

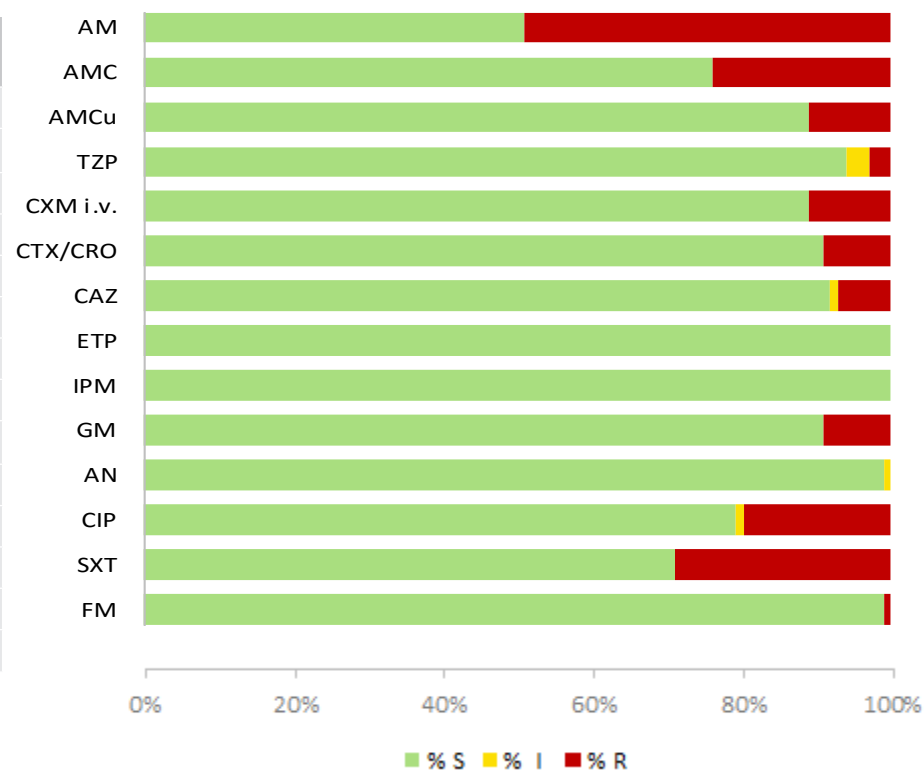
**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** *E. coli* je najpogostejši izolat, zato vsak odstotek pomeni veliko število izolatov (bolnikov): v testirani populaciji vsak odstotek pomeni 157 izolatov. Med 15721 izolati je 1325 izolatov z ESBL (8,4 %). Občutljivost subpopulacije izolatov z ESBL je prikazana na naslednji strani. Odpornost proti karbapenemu: 0,06 % izolatov je bilo zmerno občutljivih, 0,05 % pa odpornih proti ertapenemu; zmerno občutljivih izolatov za imipenem ni bilo, 0,02 % izolatov je bilo odpornih proti imipenemu.

V izvidih izolatov iz sečil sta za amoksisilin s klavulansko kislino in za cefuroksim dva rezultata: eden velja za nezapletene okužbe sečil, drugi za vse ostale okužbe. V tabeli spodaj sta prikazana oba rezultata za amoksisilin s klavulansko kislino, za cefuroksim je prikazan le rezultat za i.v. cefuroksim. Deleži občutljivosti / odpornosti so enaki za i.v. cefuroksim in oralni cefuroksim aksetil; toda - oralni cefuroksim aksetil je uporaben le za nezapletene okužbe sečil.

| Antibiotik                       | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|----------------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Ampicilin                        | AM        | 51  | /   | 49  | 15721                  |
| Amoksisilin s klavulansko ksl.   | AMC       | 76  | /   | 24  | 14392                  |
| Amoksisilin s klav. ksl. - urin* | AMCu      | 89  | /   | 11  | 8291                   |
| Piperacilin-tazobaktam           | TZP       | 94  | 3   | 3   | 13885                  |
| Cefuroksim (i.v.)                | CXM i.v.  | 89  | /   | 11  | 14756                  |
| Cefotaksim/ceftriakson           | CTX/CRO   | 91  | <1  | 9   | 15719                  |
| Ceftazidim                       | CAZ       | 91  | 1   | 7   | 15716                  |
| Ertapenem                        | ETP       | >99 | <1  | <1  | 13223                  |
| Imipenem                         | IPM       | >99 | 0   | <1  | 12930                  |
| Gentamicin                       | GM        | 91  | <1  | 9   | 15721                  |
| Amikacin                         | AN        | >99 | <1  | <1  | 12525                  |
| Ciprofloksacin                   | CIP       | 80  | <1  | 20  | 15720                  |
| Trimetoprim-sulfametoksazol      | SXT       | 71  | <1  | 29  | 15720                  |
| Nitrofurantoin*                  | FM        | 99  | /   | 1   | 12834                  |

\* rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil.





## ESBL – *E. coli*

**Zajeti izolati:** Subpopulacija izolatov s prejšnje strani: izolati *E. coli* z betalaktamazami širokega spektra.

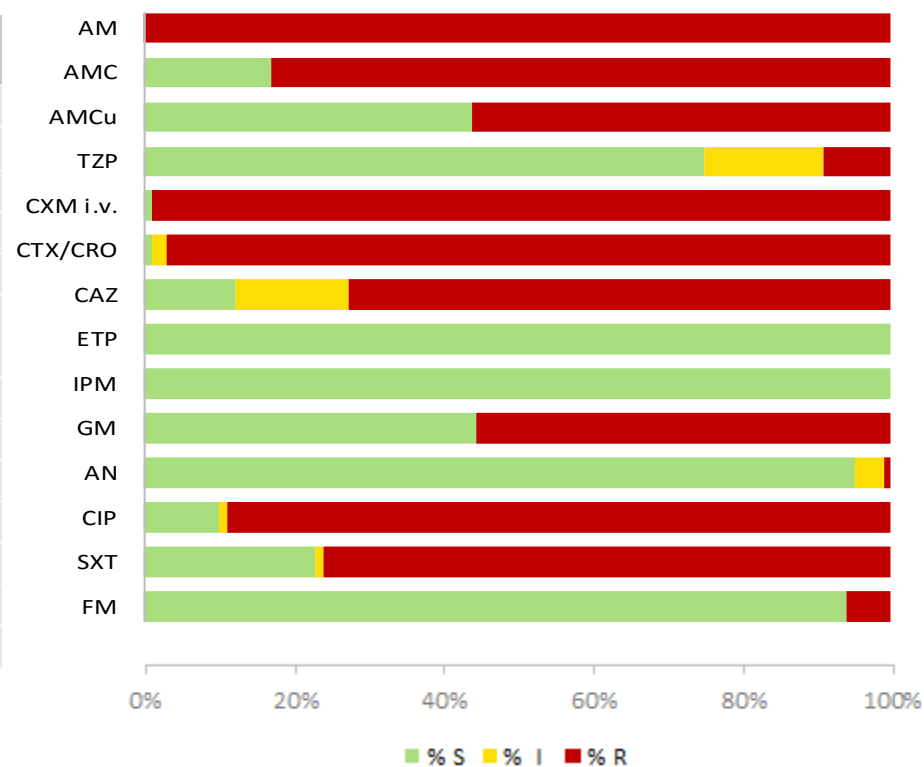
**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Odpornost proti karbapenemom: 0,23 % izolatov je bilo zmerno občutljivih, 0,30 % pa odpornih proti ertapenemu; zmerno občutljivih izolatov za imipenem ni bilo, 0,08 % izolatov je bilo odpornih proti imipenemu.

V izvidih izolatov iz sečil sta za amoksisilin s klavulansko kislino in za cefuroksim dva rezultata: eden velja za nezapletene okužbe sečil, drugi za vse ostale okužbe. V tabeli spodaj sta prikazana oba rezultata za amoksisilin s klavulansko kislino, za cefuroksim je prikazan le rezultat za i.v. cefuroksim. Deleži občutljivosti / odpornosti so enaki za i.v. cefuroksim in oralni cefuroksim aksetil; toda - oralni cefuroksim aksetil je uporaben le za nezapletene okužbe sečil.

| Antibiotik                       | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|----------------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Ampicilin                        | AM        | 0   | /   | 100 | 1325                   |
| Amoksisilin s klavulansko ksl.   | AMC       | 17  | /   | 83  | 1264                   |
| Amoksisilin s klav. ksl. - urin* | AMCu      | 44  | /   | 56  | 710                    |
| Piperacilin-tazobaktam           | TZP       | 75  | 16  | 9   | 1303                   |
| Cefuroksim (i.v.)                | CXM i.v.  | <1  | /   | >99 | 1236                   |
| Cefotaksim/ceftriakson           | CTX/CRO   | <1  | 2   | 97  | 1218                   |
| Ceftazidim                       | CAZ       | 12  | 15  | 72  | 1325                   |
| Ertapenem                        | ETP       | >99 | <1  | <1  | 1321                   |
| Imipenem                         | IPM       | >99 | 0   | <1  | 1322                   |
| Gentamicin                       | GM        | 44  | <1  | 55  | 1325                   |
| Amikacin                         | AN        | 95  | 4   | 1   | 1227                   |
| Ciprofloksacin                   | CIP       | 10  | <1  | 89  | 1325                   |
| Trimetoprim-sulfametoksazol      | SXT       | 23  | <1  | 76  | 1325                   |
| Nitrofurantoin*                  | FM        | 94  | /   | 6   | 1100                   |

\* rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil.



## Klebsiella pneumoniae

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

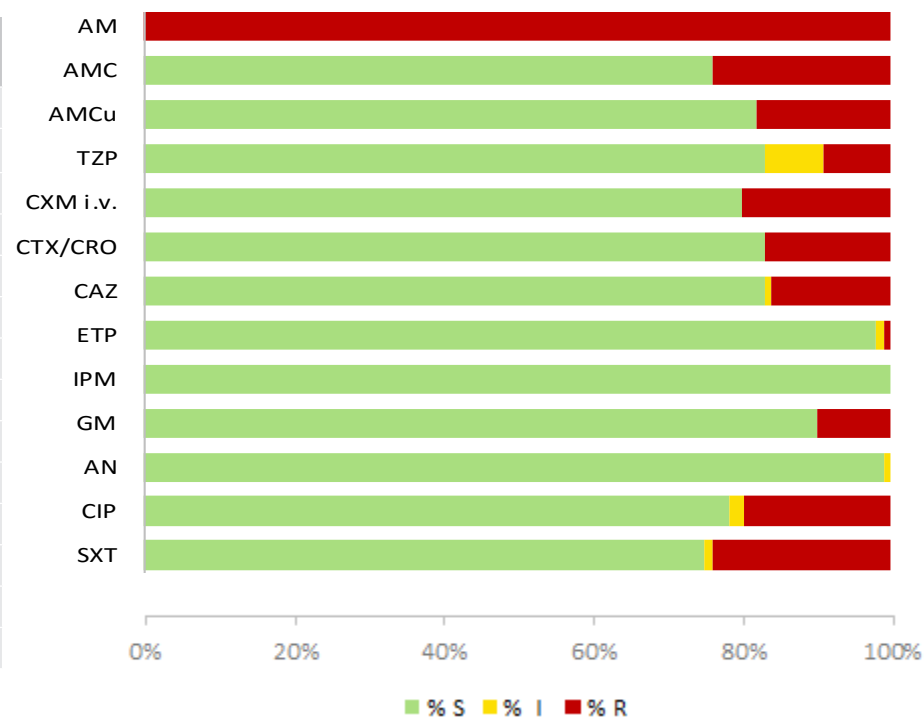
**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Med 3049 izolati je 517 izolatov z ESBL (17,0 %). Občutljivost subpopulacije z ESBL je prikazana na naslednji strani. Odpornost proti karbapenemom: 0,6 % izolatov je bilo zmerno občutljivih, 1,2 % pa odpornih proti ertapenemu; 0,15 % izolatov je bilo zmerno občutljivih, 0,19 % pa odpornih proti imipenemu.

V izvidih izolatov iz sečil sta za amoksisilin s klavulansko kislino in za cefuroksim dva rezultata: eden velja za nezapletene okužbe sečil, drugi za vse ostale okužbe. V tabeli spodaj sta prikazana oba rezultata za amoksisilin s klavulansko kislino, za cefuroksim je prikazan le rezultat za i.v. cefuroksim. Deleži občutljivosti / odpornosti so enaki za i.v. cefuroksim in oralni cefuroksim aksetil; toda - oralni cefuroksim aksetil je uporaben le za nezapletene okužbe sečil.

| Antibiotik                       | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|----------------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Ampicilin                        | AM        | 0   | /   | 100 | 3049                   |
| Amoksisilin s klavulansko ksl.   | AMC       | 76  | /   | 24  | 2896                   |
| Amoksisilin s klav. ksl. - urin* | AMCu      | 82  | /   | 18  | 1130                   |
| Piperacilin-tazobaktam           | TZP       | 84  | 8   | 9   | 2873                   |
| Cefuroksim (i.v.)                | CXM i.v.  | 80  | /   | 20  | 2879                   |
| Cefotaksim/ceftriakson           | CTX/CRO   | 83  | <1  | 17  | 3049                   |
| Ceftazidim                       | CAZ       | 83  | 1   | 16  | 3049                   |
| Ertapenem                        | ETP       | 98  | <1  | 1   | 2724                   |
| Imipenem                         | IPM       | >99 | <1  | <1  | 2668                   |
| Gentamicin                       | GM        | 90  | <1  | 10  | 3049                   |
| Amikacin                         | AN        | 99  | <1  | <1  | 2689                   |
| Ciprofloksacin                   | CIP       | 79  | 2   | 20  | 3048                   |
| Trimetoprim-sulfametoksazol      | SXT       | 75  | 1   | 24  | 3049                   |
| Nitrofurantoin**                 | FM        | /   | /   | /   | /                      |

\* rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil

\*\* ni primeren za zdravljenje okužb sečil s *K. pneumoniae*.



## ESBL – *K. pneumoniae*

**Zajeti izolati:** Subpopulacija izolatov s prejšnje strani: izolati *K. pneumoniae* z betalaktamazami širokega spektra.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

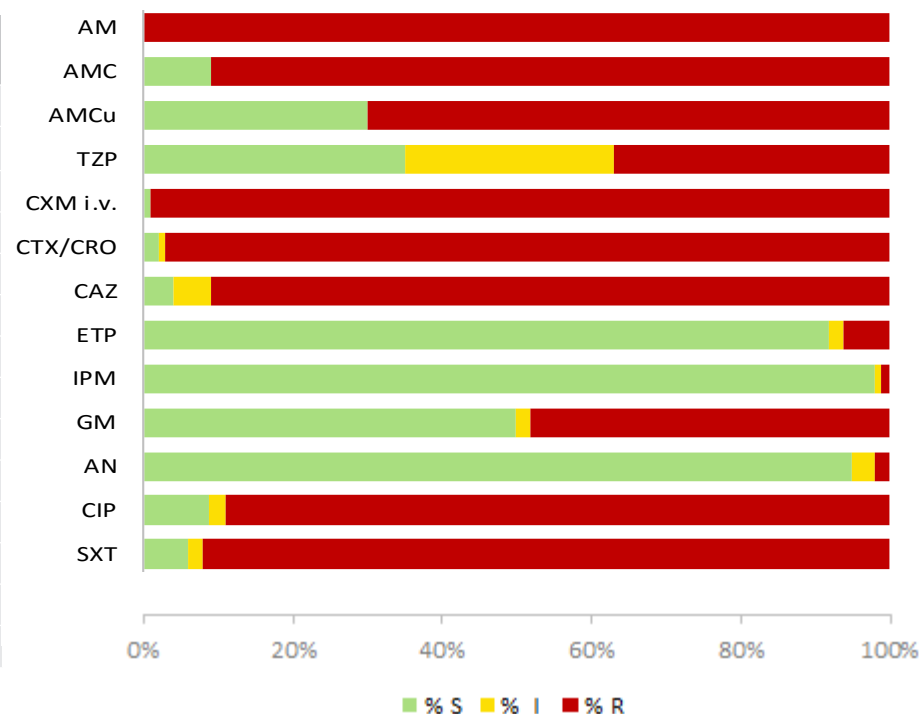
**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Odpornost proti karbapenemom: 2,3 % izolatov je bilo zmerno občutljivih, 5,6 % pa odpornih proti ertapenemu; 0,8 % izolatov je bilo zmerno občutljivih, 0,6 % pa odpornih proti imipenemu.

V izvidih izolatov iz sečil sta za amoksisilin s klavulansko kislino in za cefuroksim dva rezultata: eden velja za nezapletene okužbe sečil, drugi za vse ostale okužbe. V tabeli spodaj sta prikazana oba rezultata za amoksisilin s klavulansko kislino, za cefuroksim je prikazan le rezultat za i.v. cefuroksim. Deleži občutljivosti / odpornosti so enaki za i.v. cefuroksim in oralni cefuroksim aksetil; toda - oralni cefuroksim aksetil je uporaben le za nezapletene okužbe sečil.

| Antibiotik                       | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|----------------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Ampicilin                        | AM        | 0   | /   | 100 | 517                    |
| Amoksisilin s klavulansko ksl.   | AMC       | 9   | /   | 91  | 503                    |
| Amoksisilin s klav. ksl. - urin* | AMCu      | 30  | /   | 70  | 221                    |
| Piperacilin-tazobaktam           | TZP       | 35  | 28  | 37  | 510                    |
| Cefuroksim (i.v.)                | CXM i.v.  | 1   | /   | 99  | 498                    |
| Cefotaksim/ceftriakson           | CTX/CRO   | 2   | 1   | 97  | 480                    |
| Ceftazidim                       | CAZ       | 4   | 5   | 91  | 517                    |
| Ertapenem                        | ETP       | 92  | 2   | 6   | 514                    |
| Imipenem                         | IPM       | 99  | <1  | <1  | 516                    |
| Gentamicin                       | GM        | 50  | 2   | 48  | 517                    |
| Amikacin                         | AN        | 95  | 3   | 2   | 478                    |
| Ciprofloksacin                   | CIP       | 9   | 2   | 90  | 517                    |
| Trimetoprim-sulfametoksazol      | SXT       | 6   | 2   | 92  | 517                    |
| Nitrofurantoin**                 | FM        | /   | /   | /   | /                      |

\* rezultat velja le za nezapletene okužbe sečil

\*\* ni primeren za zdravljenje okužb sečil s *K. pneumoniae*.



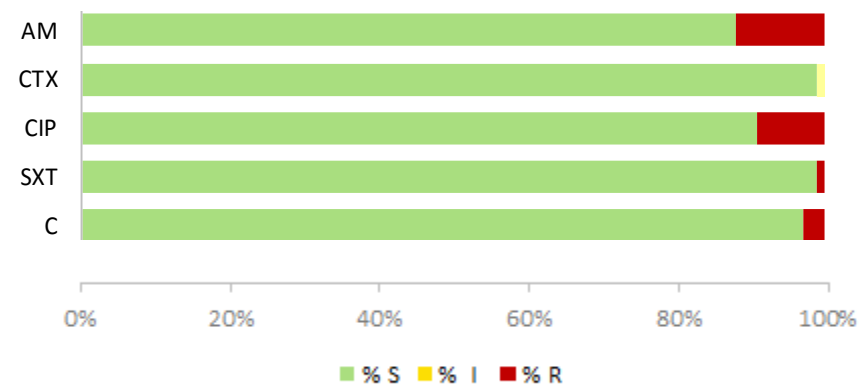
## Salmonella spp.

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 1. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Črevesne okužbe s salmonelo se praviloma ne zdravijo z antibiotiki. Število izolatov salmonel se je v primerjavi z letom 2013 skoraj podvojilo, občutljivost za večino antibiotikov je ostala dobra. V tabeli in na sliki so podatki za celotno populacijo salmonel, ki smo jih osamili pri ljudeh (N = 601). Najpogostejši serovar v Sloveniji je *Salmonella* Enteritidis (N= 395), sledita *S. Typhimurium* (N= 50) in skupina B (N= 38) ter *S. Java* (N= 27), *S. Coeln* (N= 17) in *S. Infantis* (N= 16). Pri serovaru *S. Typhimurium* so deleži odpornosti proti ampicilinu, ciprofloksacinu in kloramfenikolu precej večji kot pri *S. Enteritidis*. Proti ciprofloksacinu sta najbolj odporna serotipa *S. Stanley* in *S. Infantis*.

| Antibiotik                  | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|-----------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Ampicilin                   | AM        | 89  | 0   | 12  | 601                    |
| Cefotaksim                  | CTX       | >99 | <1  | 0   | 601                    |
| Ciprofloksacin              | CIP       | 91  | /   | 9   | 599                    |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | SXT       | >99 | 0   | <1  | 601                    |
| Kloramfenikol               | C         | 97  | /   | 3   | 601                    |



## *Pseudomonas aeruginosa*

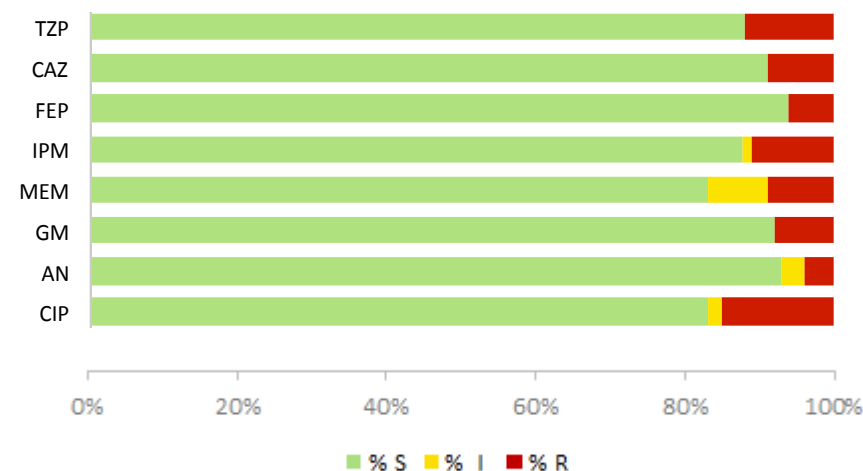
**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Precejšen je delež proti imipenemu in meropenemu odpornih izolatov. Le del teh izolatov je večkratno odporen. Vrsta *P. aeruginosa* je naravno odporna proti ertapenemu.

Delež za cefepim ali ceftazidim občutljivih izolatov je večji kot je delež za imipenem ali meropenem občutljivih izolatov.

| Antibiotik             | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Piperacilin-tazobaktam | TZP       | 88  | /   | 12  | 3276                   |
| Ceftazidim             | CAZ       | 91  | /   | 9   | 3277                   |
| Cefepim                | FEP       | 94  | /   | 6   | 3275                   |
| Imipenem               | IPM       | 87  | 1   | 11  | 3278                   |
| Meropenem              | MEM       | 83  | 8   | 9   | 3278                   |
| Gentamicin             | GM        | 92  | /   | 8   | 3279                   |
| Amikacin               | AN        | 93  | 3   | 4   | 2795                   |
| Ciprofloksacin         | CIP       | 83  | 2   | 15  | 3277                   |



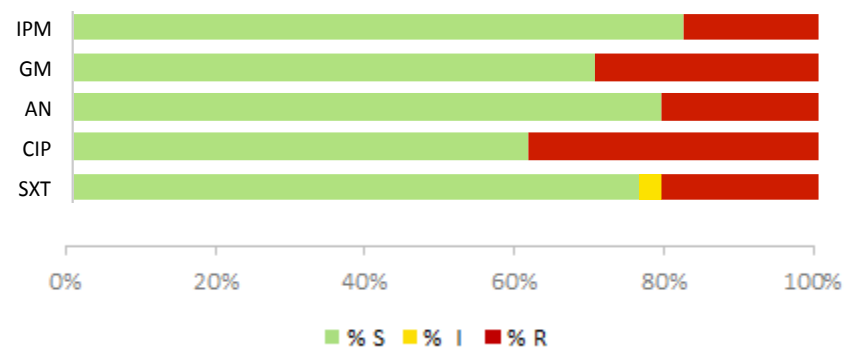
## Acinetobacter baumannii

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Vrsta *A. baumannii* je naravno odporna proti ertapenemu. Večkratno odporni izolati te vrste niso redki. Delež proti imipenemu odpornih izolatov je bil 18 % - tovrstna odpornost pri tej vrsti praviloma pomeni, da izolat tvori karbapenemaze <sup>(8)</sup>. Širjenje tovrstnih ekstremno odpornih klonov je lahko velik problem, a verjetnost, da se geni za odpornost prenesejo na druge bakterijske vrste, je majhna <sup>(8)</sup>.

| Antibiotik                  | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|-----------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Imipenem                    | IPM       | 81  | <1  | 18  | 483                    |
| Gentamicin                  | GM        | 70  | /   | 30  | 484                    |
| Amikacin                    | AN        | 79  | <1  | 21  | 484                    |
| Ciprofloksacin              | CIP       | 61  | 0   | 39  | 484                    |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | SXT       | 76  | 3   | 21  | 484                    |



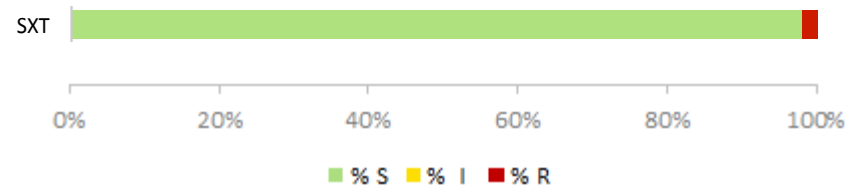
## *Stenotrophomonas maltophilia*

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Vrsta *S. maltophilia* je naravno odporna vrsta proti številnim antibiotikom, vključno proti vsem karbapenemom. V smernicah EUCAST je interpretacija le za trimetoprim-sulfametoksazol.

| Antibiotik                  | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|-----------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Trimetoprim-sulfametoksazol | SXT       | 98  | 0   | 2   | 490                    |



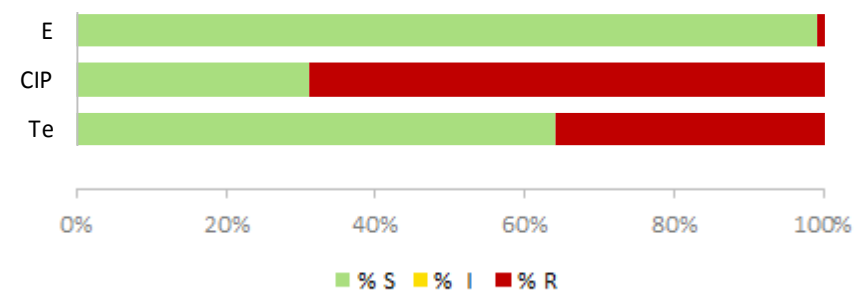
## Campylobacter jejuni

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 1. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Črevesne okužbe, povzročene z bakterijo *C. jejuni*, se praviloma ne zdravijo z antibiotiki. Delež za makrolide občutljivih izolatov ostaja velik (>99 %), delež za ciprofloksacin občutljivih izolatov pa majhen (31 %).

| Antibiotik     | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|----------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Eritromicin    | E         | >99 | /   | <1  | 1035                   |
| Ciprofloksacin | CIP       | 31  | /   | 69  | 1036                   |
| Tetraciklin    | Te        | 64  | /   | 36  | 1035                   |





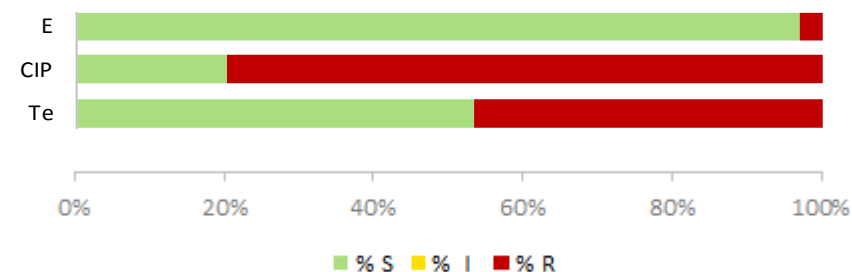
## Campylobacter coli

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 1. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Črevesne okužbe, povzročene z bakterijo *C. coli*, se praviloma ne zdravijo z antibiotiki. Delež za makrolide občutljivih izolatov ostaja velik (97 %), delež za ciprofloksacin občutljivih izolatov pa majhen (20 %).

| Antibiotik     | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|----------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Eritromicin    | E         | 97  | /   | 3   | 88                     |
| Ciprofloksacin | CIP       | 20  | /   | 80  | 88                     |
| Tetraciklin    | Te        | 52  | /   | 48  | 88                     |



## Haemophilus influenzae

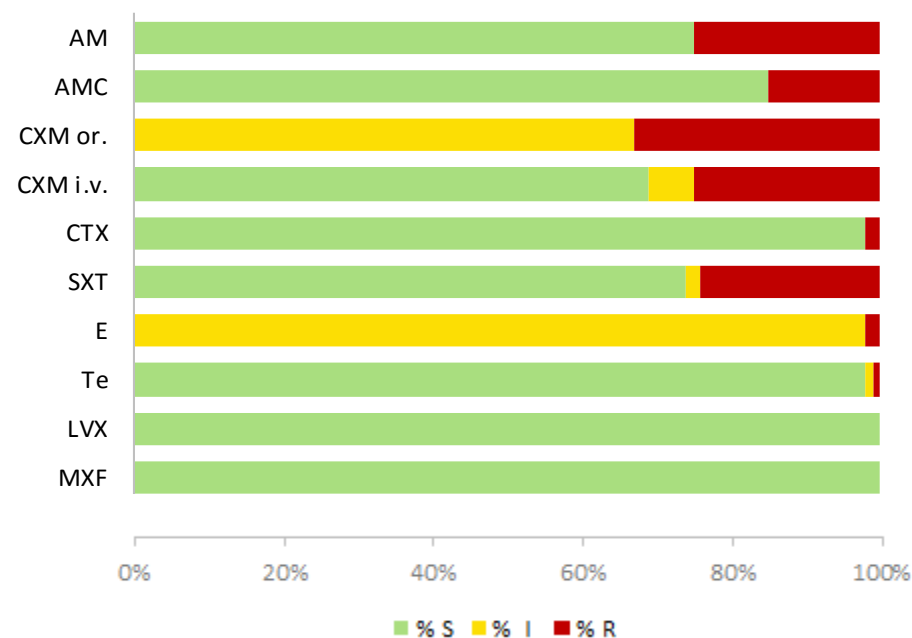
**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** Delež proti ampicilinu, amoksicilinu s klavulansko kislino in proti cefuroksimu odpornih sevov je naraščal že v preteklih letih. Velik porast odpornosti proti tem antibiotikom v primerjavi s preteklimi leti je verjetno predvsem posledica tega, da metode in interpretacije po smernicah EUCAST mnogo bolje kot smernice CLSI odkrivajo izolate, ki so odporni zaradi sprememb v celični steni; primanjkuje kliničnih podatkov <sup>(13)</sup>.

Učinkovitost makrolidov pri vrsti *H. influenzae* ni jasna, povezava med MIK in kliničnim uspehom je šibka; po smernicah EUCAST je večina izolatov v kategoriji »I« (testira se eritromicin, rezultat velja tudi za azitromicin in klaritromicin).

| Antibiotik                     | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|--------------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Ampicilin                      | AM        | 75  | /   | 25  | 1101                   |
| Amoksicilin s klavulansko ksl. | AMC       | 85  | /   | 15  | 1101                   |
| Cefuroksim (oralni)            | CXM or.   | 0   | 67  | 33  | 944                    |
| Cefuroksim (i.v.)              | CXM i.v.  | 69  | 6   | 25  | 926                    |
| Cefotaksim                     | CTX       | 98  | <1  | 2   | 950                    |
| Trimetoprim-sulfametoksazol    | SXT       | 74  | 2   | 24  | 1095                   |
| Eritromicin                    | E         | 0   | 98  | 2   | 1046                   |
| Tetraciklin                    | Te        | 98  | <1  | 1   | 1095                   |
| Levofloksacin                  | LVX       | >99 | /   | <1  | 783                    |
| Moksifloksacin                 | MXF       | >99 | /   | <1  | 875                    |



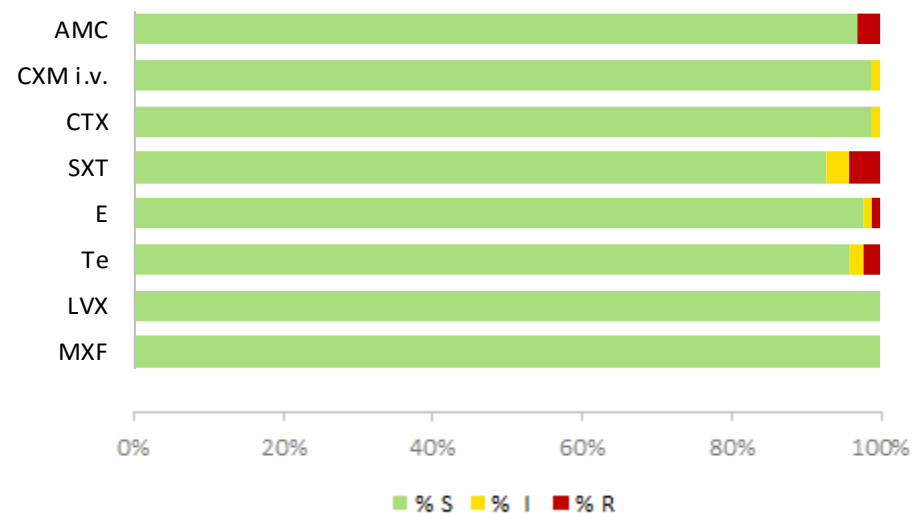
## Moraxella catarrhalis

**Zajeti izolati:** prvi izolati pri bolnikih, iz vseh vzorcev, brez nadzornih kužnin.

**Obdobje:** 1. 4. 2014 - 31. 12. 2014

**Poudarki, dodatki, pojasnila:** EUCAST nima kriterijev za ampicilin (amoksicilin), ker skoraj vsi izolati izločajo betalaktamazo, zato ampicilin ni smiselno zdravilo za zdravljenje <sup>(1)</sup>.

| Antibiotik                     | Okrajšava | % S | % I | % R | Število prvih izolatov |
|--------------------------------|-----------|-----|-----|-----|------------------------|
| Ampicilin                      | AM        | /   | /   | /   | /                      |
| Amoksicilin s klavulansko ksl. | AMC       | 97  | /   | 3   | 368                    |
| Cefuroksim i.v.                | CXM i.v.  | >99 | <1  | 0   | 339                    |
| Cefotaksim                     | CTX       | >99 | <1  | 0   | 368                    |
| Trimetoprim-sulfametoksazol    | SXT       | 93  | 3   | 4   | 368                    |
| Eritromicin                    | E         | 98  | 1   | <1  | 363                    |
| Tetraciklin                    | Te        | 96  | 2   | 2   | 220                    |
| Levofloksacin                  | LVX       | 100 | /   | 0   | 216                    |
| Moksifloksacin                 | MXF       | 100 | /   | 0   | 368                    |



## Dodatek – primer strokovne presoje pri prikazu podatkov

Čeprav je bil meropenem pri vrsti *A. baumannii* testiran pri več kot polovici izolatov in laboratorijev, v tabelo na strani 30 ni bil vključen. Strokovna presoja je pokazala, da bi skupni podatki za vse izolate prikazali izkrivljeno sliko v primerjavi meropenema z imipenemom. Razlaga »izkrivljenosti« je prikazana v treh tabelah spodaj; prikazan je delež odpornih izolatov in število izolatov v različnih populacijah izolatov.

Nekateri laboratoriji redno testirajo samo imipenem (izolati A), nekateri oba antibiotika, imipenem in meropenem (izolati B).

Tabela 1. Rezultati imipenema za vrsto *A. baumannii* v populaciji izolatov A, kjer meropenem ni bil testiran.

| Antibiotik | Okrajšava | % R | Število prvih izolatov |
|------------|-----------|-----|------------------------|
| Imipenem   | IPM       | 31  | 134                    |

Tabela 2. Rezultati imipenema in meropenema za vrsto *A. baumannii* v populaciji izolatov B, kjer sta bila testirana oba antibiotika.

| Antibiotik | Okrajšava | % R | Število prvih izolatov |
|------------|-----------|-----|------------------------|
| Imipenem   | IPM       | 13  | 349                    |
| Meropenem  | MEM       | 12  | 345                    |

Tabela 3. Rezultati imipenema in meropenema za vrsto *A. baumannii* v združeni populaciji A in B (vsi laboratorij skupaj).

| Antibiotik | Okrajšava | % R | Število prvih izolatov |
|------------|-----------|-----|------------------------|
| Imipenem   | IPM       | 18  | 483                    |
| Meropenem  | MEM       | 12  | 345                    |

Če bi predstavili le tabelo 3, **bi kazalo**, da je bistveno večji delež izolatov vrste *A. baumannii* odporen proti imipenemu (18 %) kot proti meropenemu (12 %).

Kot je razvidno iz tabele 2, to ne drži - iz hkratnega testiranja obeh antibiotikov pri isti populaciji izolatov je razvidno, da sta deleža odpornosti praktično enaka. V večini primerov je odpornost proti karbapenemom pri vrsti *A. baumannii* posledica delovanja karbapenemaz, ki razgrajujejo oba karbapenema <sup>(8)</sup>.

Razlika med antibiotikoma v tabeli 3 izhaja iz a) večje prevalece odpornosti proti karbapenemom v populaciji izolatov A kot v populaciji B in b) okoliščine, da v bolj odporni populaciji A meropenem ni bil testiran. Podatek o odpornosti proti meropenemu torej ni verodostojen za celotno populacijo izolatov (A+B), zato smo meropenem iz prikaza vseh izolatov izključili. V tabeli rezultatov za vrsto *A. baumannii* je prikazan le rezultat za imipenem, ki je bil testiran pri vseh izolatih.

### Zaključna opomba

Iz primera je razvidno tudi, da so razlike v občutljivosti izolatov med regijami lahko precejšnje. V tem poročilu so prikazani skupni rezultati, ki prikazujejo skupno sliko vseh sodelujočih laboratorijev. Podatki so uporabni za različne namene, med drugim za primerjavo z regionalnimi podatki, analiziranimi na enak način.

## Literatura

1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, January 2014. Internetna publikacija, zadnji dostop 30. 5. 2015: <http://www.eucast.org>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Mastering the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. Stockholm: ECDC; 2011.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Informational supplement. Dokument M100-S23. CLSI, Wayne, Pennsylvania, ZDA, 2013.
4. Cornaglia G et al., ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance (ESGARS). European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 349-383.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. Dokument M39-A3. CLSI, Wayne, Pennsylvania, ZDA, 2009.
6. EUCAST subcommittee for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, December 2013. Internetna publikacija, zadnji dostop 21. 5. 2016: <http://www.eucast.org>
7. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance - Options for action. World Health Organization, 2012. Internetna publikacija, zadnji dostop 31. 5. 2013: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf).
8. HPA - Health Protection Agency. (2014). Laboratory Detection and Reporting of Bacteria with Carbapenem-Hydrolysing  $\beta$ -lactamases (Carbapenemases). UK Standards for Microbiology Investigations. P 8 issue 1. Internetna publikacija, zadnji dostop 30. 5. 2014: <https://www.gov.uk/government/collections/standards-for-microbiology-investigations-smi>.
9. Jeverica S, Golparian D, Matičič M, Potočnik M, Mlakar B, Unemo M. Phenotypic and molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Slovenia, 2006-12: rise and fall of the multidrug-resistant NG-MAST genogroup 1407 clone? J Antimicrob Chemoth 2014; 69: 1517-25.
10. Unemo M, Golparian D, Potočnik M, Jeverica S. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. Euro Surveill. 2012 Jun 21;17(25). pii: 20200. Internetna publikacija, zadnji dostop 30. 5. 2014. s spletne strani <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20200>
11. Kolman J, Müller-Premru M, Korošec A, EARS-Net Slovenija. Podatki mreže EARS-Net Slovenija. In: Kraigher A, ed. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2014. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015. p. 97-106. Internetna publikacija, zadnji dostop 24. 12. 2015 s spletne strani: <http://www.nijz.si/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-porocila>
12. Štrumbelj I, Ribič H, Pirš M. Kratka pojasnila - uporaba evropskih smernic za antibiogram - EUCAST 2015. Slovenska komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ), junij 2015. Verzija 1. Internetna publikacija, zadnji dostop 24. 12. 2015 s spletne strani: [www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/](http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/)
13. Skaare D, Lia A, Hannisdal A, Tveten Y, Matuschek E, Kahlmeter G et al. *Haemophilus influenzae* with non-beta-lactamase-mediated beta-lactam resistance: easy to find but hard to categorize. J Clin Microbiol 2015, 53: 3589-3595.