



**Prof. dr.
Milan Čížman,
dr. med.**

Marko Pokorn

Prof. Milan Čížman že več kot 40 let dela na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani. Po izobrazbi specialist pediatrije in infektologije je večino kariere posvetil zdravljenju otrok z nalezljivimi boleznimi. V zadnjih petnajstih letih je svoje raziskovalno delo usmeril v preučevanje zapletenih odnosov med porabo antibiotikov in odpornostjo bakterij. Za svoje znanstvene dosežke je leta 2002 prejel prestižno nagrado Bill Marshall, ki jo podeljuje Evropsko združenje za pediatrično infektologijo. Ob podelitvi nagrade v Vilni je imel tudi častno predavanje z naslovom »Antibiotic use and resistance in the community«.

Vse življenje izpričan športnik je bil v mladosti slovenski mladinski prvak v streljanju z zračno puško.

Ob letošnjem 18. novembru, ko v Evropi drugo leto zapored obeležujemo evropski dan antibiotikov, namenjen ozaveščanju o omenjenih zdravilih, smo se pogovarjali s prof. Čížmanom.

Prof. Čížman, letos drugič obeležujemo evropski dan antibiotikov oziroma evropski dan ozaveščanja o antibiotikih. Ali menite, da povprečni slovenski državljani ve, kakšna zdravila so antibiotiki in čemu so namenjeni?

Ne vem za raziskavo, ki bi točno opredelila odstotek vedenja, predvidevam pa, da povprečen slovenski državljani ve, kaj so antibiotiki in čemu so namenjeni.

Kaj pa slovenski zdravniki? Ali antibiotike uporabljajo racionalno? Kje je Slovenija po porabi antibiotikov v Evropi in v svetu?

Zdravniki poznajo antibiotike, vendar jih predpisujejo, podobno kot drugje v Evropi in svetu, zaradi različnih razlogov ne povsem racionalno. Po ambulantni porabi je bila Slovenija v letu 2007 šestnajsta med štiriindvajsetimi državami,

po bolnišnični porabi pa na devetem mestu med petnajstimi državami. To pomeni, da smo po porabi v srednji tretjini. Navedeni so podatki Evropskega projekta o spremljanju porabe protimikrobnih zdravil v Evropi (European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC, dostopno na www.esac.ua.ac.be), pri katerem sodeluje tudi Slovenija. Manj smo zadovoljni s porabo antibiotikov pri otrocih, kajti število v Sloveniji predpisanih receptov na 1000 otrok je bistveno višje kot v nekaterih drugih državah, kjer je predpisovanje bolj racionalno (npr. na Nizozemskem, v Angliji in na Danskem). V Sloveniji letno predpišemo 1000 receptov na 1000 otrok, kar pomeni da vsak otrok letno dobi en antibiotik – v omenjenih državah je številka predpisanih receptov nekajkrat nižja (od 200 do 600 receptov na 1000 otrok). Tu bo potrebno nekaj narediti. V letu 2009 se začne nov evropski projekt, v okviru katerega bomo raziskovali predpisovanje antibiotikov in odpornost bakterij pri otrocih.

Kaj lahko storimo? Kako izobraževati zdravnike in kako bolnike?

Izboljšati je treba tako predpisovanje antibiotikov kot higieno, se pravi preprečevati okužbe s cepljenjem in zmanjšati širjenje odpornih bakterij. Potrebno je dodiplomsko in stalno podiplomsko izobraževanje zdravnikov, poleg tega pa je treba izobraziti tudi bolnike. Dvigniti moramo splošno ozaveščenost prebivalstva o pomenu odpornosti na antibiotike, ki ogroža javno zdravje, prav tako moramo povečati odgovornost za predpisovanje in jemanje omenjenih zdravil. Zdravniki bi si morali pri obisku bolnika vzeti več časa, da bi mu razložili, zakaj so mu predpisali antibiotik ali zakaj ga ne potrebuje, oziroma zakaj mu ga predpišejo z zamikom nekaj dni – se pravi, naj ga začne jemati po nekaj dneh, če se stanje ne izboljša ali se poslabša, kot je to sedaj navada pri zdravljenju vnetja srednjega ušesa. Tako v bolnišnicah kot v zdravstvenih domovih bi strokovna vodstva morala podpirati smotrno rabo protimikrobnih zdravil.

Kaj pa ukrepi s strani zavarovalnice? Ali so omejevalni ukrepi pri zmanjševanju nesmotrne rabe antibiotikov učinkoviti?

Ukrepi zavarovalnice so uspešni. Predlagala jih je stroka zaradi stalnega naraščanja porabe in odpornosti določenih bakterij na antibiotike. V obdobju od 1999 do 2007 se je tako poraba omejevanih antibiotikov (amoksicilin/klavulanska kislina, kinoloni) znižala za 27,7 odstotka, poraba drugih antibiotikov, za katere omejitve niso veljale, pa za 16,1 odstotka. To pomeni, da so ti ukrepi učinkoviti. V letu 2009 smo zaradi naraščajoče odpornosti pnevmokokov na makrolide omejili še porabo makrolidov.

Bi bilo smiselno v obstoječih programih specializacij povečati delež, namenjen obravnavi okužb? Ali bi bilo bolje specialiste izobraževati v obliki kratkih tečajev ali šol?

Vsekakor, a programe specializacij je zelo težko spreminjati. Antibiotike lahko predpisujejo vsi specialisti brez posebnega izobraževanja. Najbolje bi bilo v sklopu vseh specializacij organizirati kratkotrajne osnovne tečaje, za določene specialnosti, kot so infektologija, intenzivisti, hematološki, pa bolj obsežna

izobraževanja. Prav tako bi bilo smiselno znotraj posameznih bolnišničnih oddelkov dodatno izobraziti posameznike, ki bi imeli dodatna znanja o protimikrobnem zdravljenju in bi tako vsakodnevno skrbeli za smotrno rabo omenjenih zdravil na oddelkih, v težavnejših primerih pa bi se posvetovali z infektologi. Obenem pa moram povedati, da opažam, da tudi infektologi nimajo dovolj znanja o protimikrobnem zdravljenju, zato bi tudi oni potrebovali dodatna znanja.

Letos mineva 71 let od odkritja penicilina. Z odkritjem antibiotikov se je smrtnost zaradi nekaterih bakterijskih okužb izrazito zmanjšala, vendar potem tako bistvenih izboljšav ni bilo več.

Da, smrtnost se je po odkritju antibiotikov sprva zelo zmanjšala, sedaj pa je že vrsto let praktično nespremenjena (na primer, smrtnost bolnikov s pnevmokoknim meningitisom je pri odraslih še vedno med 20 in 30 odstotki, med hospitaliziranimi odraslimi bolniki s pnevmokokno pljučnico jih umre petina). S pojavom odpornosti bakterij na antibiotike se je smrtnost okužb z odpornimi bakterijami povečala.

Kaj je vzrok naraščajoče odpornosti bakterij? Je to le poraba ali tudi struktura porabe protimikrobnih zdravil?

Vzroka sta v glavnem dva. Poraba antibiotikov sama po sebi sproži nastanek in selekcijo odpornih bakterij, potem pa se te odporne bakterije širijo med ljudmi, med živalmi ter med ljudmi, živalmi in okolico. Pogosto protimikrobni odpornosti botruje nepotrebna (da antibiotik sploh ni indiciran) ali nepravilna raba, kar pomeni, da za določeno okužbo ni bil izbran pravi antibiotik v priporočeni jakosti, številu odmerkov in trajanju zdravljenja. Na razvoj odpornosti vpliva tudi struktura rabe antibiotikov. Vsi antibiotiki povzročijo selekcijo bakterij, vendar nekateri bakterije bolj selekcionirajo kot drugi.

Države z večjo porabo antibiotikov imajo večjo prevalenco odpornih bakterij kot države, v katerih je poraba manjša. Enako velja za oddelke v bolnišnicah. Dolgotrajno zdravljenje in zdravljenje z nizkimi odmerki antibiotikov bolj selekcionira odporne bakterije kot kratkotrajno zdravljenje z visokimi odmerki. Širokospektralni antibiotiki bolj selekcionirajo kot ozkospektralni, in ne samo to: obstaja razlika v nagnjenosti k razvoju odpornosti znotraj istega razreda, na primer novejši makrolidi bolj selekcionirajo odporne bakterije kot starejši.

Katere bakterije so glede odpornosti še posebej problematične?

Posebej problematične so bakterije, ki povzročajo okužbe predvsem v bolnišnicah. To so bakterije, ki jih označujemo z akronimom ESKAPE (*Enterococcus faecium*, odporen na van-komicin – VRE, *Staphylococcus aureus*, odporen na meticilin – MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, ki izloča betalaktamaze razširjenega spektra – ESBL in karbapenemaze, *Acinetobacter baumannii* – mnogotero odporen, *Pseudomonas aeruginosa* – mnogotero odporen in *Enterobacter spp.* – mnogotero odporen).

Nedavno je bil predlagan akronim ESCAPE, ki vključuje še dodatne bakterije, in sicer C pomeni *Clostridium difficile*, E pa

vse enterobakterije, ki vključujejo *Enterobacter sp.*, *K. pneumoniae*, *E. coli* in druge.

Zunaj bolnišnic so problematične bakterije pnevmokoki, ki so odporni na penicilin, makrolide in cefalosporine tretje generacije, *S. pyogenes*, odporen na makrolide in linkozamide, ter *E. coli*, ki izloča betalaktamaze razširjenega spektra in je odporna še na številne druge antibiotike. Ponekod v svetu je vse večji problem MRSA domačega okolja. V Sloveniji smo v bolnišnicah znižali delež MRSA pozitivnih izolatov, narašča pa nam razširjenost VRE, *K. pneumoniae*, ki izloča ESBL, in drugih gramnegativnih bakterij, ki so odporne na karbapeneme, kinolone in še druge antibiotike.

Se položaj v bolnišnicah razlikuje od tistega v domačem okolju?

Položaj se razlikuje, bolnišnice so epicenter nastajanja odpornih bakterij. V domačem okolju pa moramo posvetiti posebno pozornost glede odpornosti na antibiotike domovom za ostarele, kjer pogosteje osamimo odporne bakterije kot pri bolnikih zunaj zaprtih kolektivov.

Zunaj bolnišnic je predpisovanje antibiotikov največje pri otrocih in pri njih pogosteje izoliramo odporne bakterije kot pri odraslih – to posebej velja za pnevmokoke. Otroci so pogosto v zaprtih kolektivih, kar olajša širjenje odpornih bakterij. V družinskem okolju se lahko nato odporne bakterije prenesejo z otroka na starejše družinske člane.

Če se bo trend naraščanja odpornosti bakterij nadaljeval, kdaj bomo ostali brez vseh orožij?

Pričakujemo, da bo brez učinkovitih ukrepov odpornost bakterij na antibiotike še naprej naraščala. Poleg tega imamo vsak dan več bolnikov z osnovnimi boleznimi, bolnikov, ki dobivajo zdravila, ki okvarijo imunost, in bolnikov, ki potrebujejo zdravljenje v enotah za intenzivno terapijo. Že sedaj pri nas osamimo bakterije, kot na primer *P. aeruginosa*, ki so odporne na vse antibiotike, razen na kolistin. V svetu pa se vse pogosteje pojavljajo gramnegativne bakterije, ki so odporne na vse antibiotike, tudi na kolistin, polimiksin B in tigeciklin. Bolnikom s tovrstnimi okužbami učinkovitega antibiotika ne moremo več predpisati. Če bo kdaj pri nas prišlo do tega, bo že prepozno. Zato moramo v Sloveniji ukrepati prej in sprejeti strategijo smiselne rabe antibiotikov glede na spremembo odpornosti, napisati nove smernice in sprejeti ukrepe za preprečevanje širjenja mnogotero odpornih bakterij v bolnišnicah. Glede na razširjenost odpornosti bomo morali zmanjšati porabo cefalosporinov, zlasti druge in tretje generacije, kinolonov, karbapenemov in glikopeptidov. Kaj bomo še predpisovali? Več penicilina, protistafilokoknih antibiotikov, gentamicina... Smiselna raba protimikrobnih zdravil bi morala biti na programu vseh letnih strokovnih srečanj zdravnikov različnih specialnosti, vključno družinskih zdravnikov, pediatrov, kirurgov, internistov, intenzivistov itd.

Na obzorju ni veliko novih antibiotikov, farmacevtske družbe razvoj raje usmerjajo v bolj donosna zdravila, ki so namenjena zdravljenju kroničnih težav, kot so statini in

antihipertenzivi. Bi se morala na področju razvoja novih protimikrobnih učinkovin bolj angažirati politika, da svojim državljanom zagotovi ustrezno zdravstveno oskrbo?

Res nam kaže slabo. V naslednjih petih letih ne pričakujemo novih učinkovin. Ker farmacevtska industrija ni pripravljena vlagati več sredstev v razvoj novih učinkovin, bodo morale države z različnimi ukrepi, predvsem finančnimi, pospeševati razvoj novih protimikrobnih zdravil. In na tem področju se nekaj premika: z uporabo t.i. »push and pull« (povuci-potegni, opomba Marko Pokorn) strategije. Z omenjenim pristopom morajo države stimulirati temeljne raziskave ter podpirati in delno financirati partnerske razvojne projekte skupaj z industrijo.

V mladih letih ste bili izvrsten strelec. Najbrž ste tudi sedaj bolj pristaš usmerjenega, ciljanega zdravljenja okužb in ne rafalnega streljanja s kanoni?

Da, sem zagovornik usmerjenega zdravljenja. Če se le da, zagovarjam predpisovanje antibiotikov z ozkim spektrom, tako na osnovi klinične slike, posebej pa po prejetju mikrobioloških izvidov. Zadevek v polno pomeni športni uspeh in je tudi uspešen način za preprečevanje razvoja odpornosti bakterij.

Prof. Čizman, hvala za vaš trud. Upam, da bodo vaša in naša prizadevanja za ohranitev antibiotikov uspešna in da mi bodo zdravniki, ko bom tam nekje pri osemdesetih s pljučnico sprejet na Infekcijsko kliniko, lahko še predpisali kakšen učinkovit antibiotik in ne bodo samo nemočno skomigali z rameni ter nato pričeli mrmrati uroke in name polagati roke.

