

Dan ozaveščanja o antibiotikih

Dan ozaveščanja o antibiotikih 2010 je namenjen promociji smiselne rabe antibiotikov v bolnišnicah. Antibiotiki so protibakterijske učinkovine, ki razgradijo bakterije ali preprečujejo njihovo rast. V humani medicini jih od 80 do 90 odstotkov predpisujemo ambulantno in od 10 do 20 odstotkov v bolnišnicah. Bolniki, ki so hospitalizirani, imajo veliko verjetnost, da prejmejo antibiotik in 50 odstotkov antibiotikov v bolnišnicah je predpisanih neustrezno. Nepravilna raba antibiotikov v bolnišnicah je eden glavnih dejavnikov za razvoj odpornosti proti antibiotikom.

O nepravilni rabi govorimo:

- Če je antibiotik predpisan nepotrebno, pomeni, da ni indikacije.
- Če predpisujemo antibiotik zakasnelo pri hudih stanjih, ki ogrožajo življenje.
- Če je protimikrobni spekter širok ali preozek.
- Če je predpisani odmerek prenizek ali previsok glede na indikacijo, če med odmerki niso ustrezni časovni intervali.
- Če je zdravljenje prekratko ali predolgo.
- Če zdravljenje z antibiotikom ni usmerjeno po prejemu mikrobioloških izvidov (s širokega na ozek spekter, z intravenoznega na *per os* ali se terapija ukine).

Kaj je problem?

Čeprav je večina antibiotikov predpisanih zunaj bolnišnic, ostajajo bolnišnice žarišče nastajanja odpornosti bakterij. Nepravilna raba antibiotikov lahko povzroči kolonizacijo ali okužbo s proti meticilinu odporno bakterijo *Staphylococcus aureus* (MRSA), proti vankomicinu odpornim enterokokom (VRE), visoko odpornost gramnegativnih bakterij na številne antibiotike, vključno na cefalosporine tretje generacije, kinolone, karbapeneme, aminoglikozide, in višjo incidenco okužb z *Clostridium difficile*.

Pojav, selekcija in širjenje odpornih bakterij ogroža varnost bolnikov v bolnišnicah.

- Okužbe z odpornimi bakterijami spremlja večja smrtnost, več je zapletov in daljša je hospitalizacija.
- Okužbe z odpornimi bakterijami pogosto zakasnelo zdravimo z ustreznimi antibiotiki, kar ima za posledico slabši in včasih celo smrtni izhod.
- V razvoju imamo le nekaj antibiotikov in če bo odpornost bakterij še naraščala, ne bomo imeli več učinkovitih antibiotikov za zdravljenje.

Zakaj je potrebna smiselna raba antibiotikov?

S smiselno rabo antibiotikov lahko preprečimo pojav in selekcijo na antibiotike odpornih bakterije. Več raziskav je pokazalo, da čim višja je celotna raba antibiotikov v bolnišnici, tem večja

je odpornost bakterij. V intenzivnih enotah prejema večina ali vsi bolniki antibiotik in odpornost grampozitivnih, še posebej gramnegativnih bakterij je bistveno višja kot na oddelkih zunaj intenzivnih enot. Poleg celotne rabe je pomembna še struktura rabe antibiotikov. Vsi antibiotiki lahko selekcionirajo odporne seve bakterij, vendar nekateri razredi antibiotikov bolj kot drugi.

MRSA je endemičen v številnih bolnišnicah po svetu. V Evropi je odstotek invazivnih sevov MRSA med izoliranimi sevi *S. aureus* od manj kot 1 odstotek v državah severne Evrope do več kot 50 odstotkov v južni Evropi (Malta, Portugalska). Predhodna raba antibiotikov v zadnjih treh do šestih mesecih je dejavnik tveganja za kolonizacijo z MRSA. Relativno tveganje za pojav MRSA se poveča pri jemanju kinolonov za 3-krat, pri jemanju glikopeptidov za 2,9-krat, cefalosporinov za 2,2-krat in drugih betalaktamov za 1,9-krat. V Sloveniji je prevalenca invazivnih sevov MRSA stabilna in je pod 10 odstotki.

Odstotek VRE je v Evropi med vsemi invazivnimi izolati od manj kot 1 odstotek do več kot 40 odstotkov. Najvišji je v Grčiji in na Irskem. Glavni rezervoar pridobljene odpornosti enterokokov proti vankomicinu je *Enterococcus faecium*, medtem ko je *Enterococcus faecalis* redko odporen. Več dejavnikov pospešuje kolonizacijo z VRE in prenos. Nastanek VRE pospešuje raba vankomicina (zlasti oralna raba), cefalosporinov, protianaerobnih antibiotikov (metronidazol, klindamicin) in linezolida. Za kontrolo kolonizacije in okužb z VRE centri za nadzor in preprečevanje bolezni (*Centres for Disease Control and Prevention*) v Atlanti priporočajo pametno rabo vankomicina in ukrepe za zmanjšanje prenosa v bolnišnicah. Kljub tem priporočilom ni jasne povezave med rabo vankomicina in prevalenco VRE. V Sloveniji odstotek odpornih invazivnih sevov *E. faecium*, odpornih proti vankomicinu, narašča in je bil v letu 2008 več kot 10 odstotkov.

Odpornost invazivnih sevov *E. coli* proti cefalosporinom tretje generacije je v Evropi med 1 in 50 odstotki. Glavni mehanizem za nastanek odpornosti je tvorba laktamaz beta z razširjenim spektrom (ESBL). V zadnjih nekaj letih opazamo značilen porast odpornosti v številnih evropskih državah. Podoben porast odpornosti na cefalosporine tretje generacije opazamo tudi pri bakteriji *Klebsiella pneumoniae*. *E. coli*, ki izloča ESBL, je pomembna bakterija, ki povzroča okužbe v domačem okolju. Predhodna raba cefalosporinov ali kinolonov sta stalna dejavnika tveganja za pojav *E. coli*, ki izloča ESBL. V Sloveniji se je delež proti cefalosporinom tretje generacije odpornih invazivnih izolatov *E. coli* povečal z 1 odstotka v letu 2004 na 4 odstotke v letu 2008, iz urina pa s 4,7 odstotka v letu 2009 na 5,9 odstotka v letu 2010.

Okužbe z bakterijo *K. pneumoniae* so nasprotno pogosto pridobljene v bolnišnici. Dejavnik tveganja za pojav bakterije *K. pneumoniae*, ki izloča ESBL, je predhodna raba širok-spektralnih cefalosporinov (cefalosporin tretje generacije). Našli so še povezave med predhodno rabo kinolonov, TMP/SMX,

aminoglikozidov in metronidazola, ne pa med rabo penicilinov in zaviralcev betalaktamaz, penicilinov ali karbapenemov. Delež proti cefalosporinom tretje generacije odpornih invazivnih izolatov *K. pneumoniae* je v Sloveniji narasel od 19 odstotkov v letu 2005 na 26 odstotkov v letu 2008. V Evropi je bil delež v letu 2008 med 0 in 73 odstotki.

Karbapenemi (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) so betalaktamski antibiotiki, ki jih uporabljamo vrsto let za zdravljenje hudih okužb z gramnegativnimi bakterijami, ki jih dobimo v bolnišnici. Delujejo tako na enterobakterije, *Pseudomonas aeruginosa* (ertapenem ne deluje), *Acinetobacter baumannii*, številne grampozitivne bakterije in anerober. Karbapenemi so odporni na betalaktamaze, vključno z ESBL. V zadnjem času narašča poraba karbapenemov v številnih državah, kjer narašča pogostost okužb z gramnegativnimi bakterijami, ki izločajo ESBL. V 90. letih so se pojavile gramnegativne bakterije, ki so pridobile odpornost proti karbapenemom. Sprva je bila pogostost odpornosti krajevno zelo omejena. Pojavljali so se le majhni izbruhi okužb, predvsem z *Pseudomonas aeruginosa* in enterobakterijami. Najpogostejši mehanizem enterobakterij za odpornost proti karbapenemom je tvorba karbapenemaz. Slednje so ugotovili najprej pri *Klebsiella pneumoniae*, t. i. KPC. Izvor omenjene karbapenemaze je bila *Klebsiella pneumoniae*, zato je tudi dobila ime po tej bakteriji (KPC). Pogostnost odpornosti *Klebsiella pneumoniae* na karbapeneme se giblje v Evropi pod 1 odstotkom do več kot 45 odstotkov. Najvišja je v Grčiji in Izraelu. Na karbapeneme so pogosto odporne še *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* in redkeje druge enterobakterije. V letošnjem letu smo bili priča močni medijski pozornosti v tujini, kot tudi pri nas, namenjeni okužbam z novo laktamazo beta, imenovano New Delhi metalo- β -laktamazo (NDM-1). Ta encim je bil prvič opisan leta 2008 pri *Klebsiella pneumoniae* pri bolniku, ki se je vrnil na Švedsko in je bil predhodno zdravjen v bolnišnici v New Delhiju, Indija. Bakterije, večinoma gre za enterobakterije, pri katerih so ugotovili omenjeni gen, so odporne ne samo na karbapeneme, ampak še na številne druge antibiotike. Sevi so pogosto občutljivi le na dva antibiotika, in sicer na kolistin in tigeciklin. Gen za encim NDM-1 je prisoten na plazmidih, to se pravi majhnih elementih v bakteriji, ki lahko potujejo z ene bakterije na drugo. Znanstveniki se zavedajo potencialne nevarnosti bakterij, ki izločajo karbapenemaze in še posebno NDM-1. V nedavni raziskavi, ki jo je opravil evropski center za nadzor bolezni v 29 evropskih državah, so v obdobju od 2008 do 2010 ugotovili, da države vedno pogosteje dokažejo prisotnost gena NDM-1 tudi pri enterobakterijah, ki niso bile vnešene iz drugih držav, pač pa so bile avtohtone. Države morajo skrbno spremljati pojav omenjenih bakterij in uvesti vse ukrepe, da ne pride do pojava in njihove razširitve po pojavu ali vnosu v državo. Pri sprejemu v bolnišnico je potrebno uvesti presejalne teste pri bolnikih, ki prihajajo iz držav, kjer se pojavljajo omenjene bakterije, in izvesti kontaktno izolacijo, da ne pride do razširitve okužbe.

C. difficile kolonizira 3 odstotke zdravih odraslih in od 15 do 25 odstotkov hospitaliziranih bolnikov. *C. difficile* je glavni vzrok

antibiotikom pridružene diareje in kolitisa. Incidenca narašča po vsem svetu zaradi rabe širokospektralnih antibiotikov. Največje tveganje poleg ostalih dejavnikov tveganja je raba cefalosporinov tretje generacije, fluorokinolonov, klindamicina in širokospektralnih penicilinov.

Zakaj je potrebna smiselna raba antibiotikov?

S smiselno rabo antibiotikov lahko preprečimo ali upočasnimo selekcijo bakterij, ki so odporne na antibiotike. Številne raziskave so pokazale, da z znižano rabo antibiotikov lahko znižamo okužbe z določenimi bakterijami, kot npr. *C. difficile*.

Kako zagotoviti smiselno rabo antibiotikov?

Za izboljšano predpisovanje antibiotikov je potrebno več aktivnosti. Potrebno je stalno izobraževanje zdravnikov, napisati posodobljena priporočila, ki temeljijo na dokazih, vpeljati omejevalne ukrepe (rezervna lista antibiotikov) in svetovanja infektologov, mikrobiologov ali farmacevtov.

- V bolnišnicah in oddelkih moramo spremljati odpornost bakterij in rabo antibiotikov. Poznavanje lokalne odpornosti nam pomaga pri izbiri izkustvenega zdravljenja. Slovenija sodeluje pri dveh evropskih projektih (EARSS in ESAC), kar nam pomaga, da dobimo primerljive podatke z drugimi evropskimi državami. S stalnim spremljanjem ugotavljamo trende in učinkovitost ukrepov.
- Zelo pomembna je pravočasna kirurška profilaksa in njeno trajanje. Izkušnje številnih držav, vključno Slovenije, kažejo, da je kirurška profilaksa pogosto predolga.
- Pogosto je nepravilno tudi trajanje zdravljenja. Številne raziskave so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje v primerjavi s krajšim ni bolj učinkovito, poleg tega pa krajše zdravljenje spremlja nižja pogostnost bakterijske odpornosti.
- Raba antibiotikov lahko izboljšamo, če so pred uvedbo izkustvenega zdravljenja opravljene ustrezne mikrobiološke preiskave. Po prejetju izvidov pa moramo ustrezno reagirati; ob izboljšanju klinične slike in negativnih mikrobioloških rezultatih zdravljenje lahko večkrat ukinemo ali spremenimo; namesto kombinacije antibiotikov predpišemo le en antibiotik glede na teste občutljivosti, zdravilo damo *per os*, še zlasti če ima *per os* zdravilo visoko biološko uporabnost.
- Z izboljšanjem predpisovanja antibiotikov in izboljšanjem bolnišnične higiene lahko upočasnimo ali znižamo okužbe z odpornimi bakterijami.

Ker ni novih antibiotikov v razvoju, moramo ukrepati takoj, sicer bomo ostali brez še učinkovitih antibiotikov.

Literatura je na voljo pri avtorju.

Milan Čizman
v imenu Nacionalne komisije za smiselno rabo protimikrobnih zdravil