

## OTPORNOST BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE – VODEĆI PROBLEM MEDICINE U 21. STOLJEĆU

### ANTIBIOTIC RESISTANCE – THE LEADING MEDICAL PROBLEM AT THE BEGINNING OF THE 21<sup>ST</sup> CENTURY

Arjana Tambić Andrašević<sup>1</sup>

#### SAŽETAK

Otpornost bakterija na antibiotike ugrožava ne samo liječenje uobičajenih zaraznih bolesti, već i napredak u mnogim granama medicine. Mnogi invazivni dijagnostički i terapijski postupci razvili su se zahvaljujući mogućnosti profilakse i liječenja infektivnih komplikacija. Stoga se borba protiv otpornosti na antibiotike ubraja u prioritete Svjetske zdravstvene organizacije, te je jedan od zahtjeva Vijeća Europske Unije postavljen svim članicama Unije. Sposobnost prilagodbe bakterija okruženju, velika je. Među bakterijama razvili su se mnogobrojni različiti mehanizmi otpornosti, te nema ni jednog antibiotika na koji se otpornost nije razvila. U najveće kliničke probleme ubrajaju se otpornost pneumokoka na penicilin i makrolide, meticilinska i višestruka otpornost bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA), enterobakterije otporne na III. i IV. generaciju cefalosporina, karbapenem otporni *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Osnova kontrole razvoja i širenja otpornosti jest praćenje postotka otpornosti i potrošnje antibiotika u okruženju, edukacija o racionalnoj primjeni antibiotika kako liječnika tako i bolesnika, te kontrola širenja infekcija u izvanbolničkome (cijepljenje) i bolničkome (kontrola bolničkih infekcija) okruženju. Brza mikrobiološka dijagnostika koja omogućuje ispravno i pravodobno postavljanje dijagnoze, bitna je u racionalizaciji antimikrobne terapije. U Hrvatskoj, otpornost bakterija na antibiotike sustavno se prati od godine 1996., potrošnja antibiotika izražena u definiranim dnevnim dozama na tisuću stanovnika dnevno (DDD/TID) prati se od godine 2001., a godine 2006. pokrenuta je inicijativa vezana uz pisanje nacionalnih smjernica.

*Cljučne riječi:* Otpornost na antibiotike, praćenje otpornosti, kontrola širenja otpornosti

#### SUMMARY

Development of antibiotic resistance jeopardizes not only our ability to treat classical infectious diseases but it also threatens progress in many fields of medicine. Many invasive diagnostic and therapeutic procedures have developed due to our ability to prevent and treat infective complications with antibiotics. The World Health Organization has, therefore, stated the control of antibiotic resistance to be one of its priorities and the European Union Council has put a request to all the Member states to combat antibiotic resistance. The ability of bacteria to adapt to their environment is huge and many resistance mechanisms have evolved so that there is no antibiotic to which resistance has not emerged. The major clinical problems include: pneumococcal resistance to penicillin and macrolides, methicillin and multiple resistance in *Staphylococcus aureus* (MRSA), enterobacteriaceae resistant to 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation cephalosporins, carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Antibiotic resistance control should be based on local antibiotic resistance and antibiotic consumption surveillance, education of physicians and patients on rational antibiotic use and infection control in the community (vaccination) and hospital setting (nosocomial infection control). Rapid microbiological diagnostics contributes to the rational approach to antimicrobial use by enabling accurate and timely diagnosis. In Croatia national antibiotic resistance data are available since 1996, antibiotic consumption data expressed in defined daily doses per thousand inhabitants daily (DDD/TID) since 2001 and in 2006 development of national guidelines on antimicrobial therapy has been initiated.

*Key words:* Antibiotic resistance, resistance surveillance, control of the resistance spread

<sup>1</sup> Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević", Zagreb

Primljeno: 10. 2. 2007.

Prihvaćeno: 15. 3. 2007.

Adresa za dopisivanje: doc. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med., Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević", Mirogojska cesta 8, 10000 Zagreb, tel.: +385 146 03 282, faks: +385 146 03 280, e-mail: arjana.tambic@bfm.hr

## UVOD

Otpornost bakterija na antibiotike, zasigurno je jedan od vodećih problema medicine u 21. stoljeću. Od uvođenja penicilina u kliničku praksu početkom 40-ih godina 20. stoljeća, mnoge su grane medicine napredovale zahvaljujući antibioticima. Mnogobrojne zarazne bolesti stavljene su pod kontrolu uz bitno smanjenje smrtnosti. Istodobno, u mnogim su se granama medicine razvijali invazivni dijagnostički i terapijski postupci tijekom kojih se bolesnik podvrgava riziku razvoja infekcije. Međutim, taj je rizik prihvatljiv zahvaljujući mogućnosti profilaktičke i terapijske primjene antibiotika. Ne začuđuje stoga velika zabrinutost stručnjaka suočenih s gubitkom djelotvornosti tih dragocjenih lijekova. Već je A. Fleming najavio da će široko korištenje penicilina nužno dovesti do razvoja otpornosti bakterija na taj antibiotik. Do naših su dana bakterije razvile mehanizme otpornosti na sve skupine antibiotika koji se sustavno koriste u humanoj medicini. Najčešći mehanizmi otpornosti uključuju promjenu ciljnoga mjesta, inaktivaciju antibiotika stvaranjem enzima, smanjenu propustljivost stijenke za ulaženje antibiotika, ili aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice<sup>1</sup>. Iako su stručnjaci već tijekom prve primjene antibiotika bili svjesni činjenice da će se korištenjem antibiotika u bakterijama potaknuti razvoj otpornosti, na početku "antibiotske ere" vladalo je optimistično uvjerenje da će taj problem biti nadvladan pronalaženjem novih antibiotika. Međutim, danas se zna da je teško doći do supstancija koje bi na potpuno novi način uništavale bakterije, a istodobno bile netoksične za ljude. Uz to, farmaceutska industrija lakše nalazi tržište za druge lijekove, te se ulaganje u antibiotike pokazalo slabo isplativim. Činjenica jest da u razdoblju 1968. – 2000. u SAD-u nije bio registriran ni jedan antibiotik koji bi u potpunosti pripadao novoj skupini antibiotika<sup>2</sup>. Stoga naša je dužnost čim više usporiti razvijanje otpornosti na antibiotike među bakterijama. Toga su svjesne ne samo stručne udruge, već i vlade mnogih zemalja. Borba protiv otpornosti bakterija na antibiotike ubraja se u prioritete Svjetske zdravstvene organizacije<sup>3</sup>, a nakon nekoliko konferencija na tu temu, i Vijeće Europske Unije donijelo je rezoluciju kojom od svih zemalja članica Europske Unije zahtijeva organiziranje niza aktivnosti poradi kontroliranja razvoja i širenja otpornosti na antibiotike<sup>4</sup>.

## OTPORNI MIKROORGANIZMI KOJI SU UZBUDILI SVIJET

U prvim trima desetljećima "antibiotske ere", bilo je teško zamisliti da bi *Streptococcus pneumoniae* mogao biti otporan na penicilin, stoga su prva izvješća o pneumokoku smanjene osjetljivosti na penicilin dočekana s nevjericom<sup>5,6,7</sup>. Pneumokok je razvio mehanizam otpornosti na penicilin mijenjajući ciljno mjesto za penicilin, tzv. PBP molekule (engl. penicillin binding proteins, PBP). U genetskoj podlozi toga mehanizma otpornosti jest sklonost pneumokoka transformaciji (uklapanje tuđe DNA iz okruženja u svoj genom)<sup>8</sup>, pri čemu nastaju tzv. mozaični geni koji kodiraju izmijenjene PBP molekule. U takvom mehanizmu otpornosti do promjene gena dolazi korak po korak, pa se i otpornost razvija postupno. Tako većina pneumokoka najprije prolazi kroza stadij umjerene otpornosti s minimalnim inhibitornim koncentracijama (MIK) penicilina 0,125 – 1,0 mg/L, prema visokoj otpornosti (MIK  $\geq$  2,0 mg/L)<sup>9</sup>. Iako umjereno otporni sojevi imaju mehanizam otpornosti na penicilin, kliničko je iskustvo pokazalo da je penicilin još uvijek djelotvoran u liječenju infekcija izazvanih takvim sojevima, uz izuzeće meningitisa<sup>10</sup>. U Americi, više od 40% pneumokoka pokazuje smanjenu osjetljivost na penicilin, a trećina pneumokoka visoko je otporna<sup>11</sup>. U Europi, udio invazivnih pneumokoka (izoliranih iz hemokultura i likvora) smanjene osjetljivosti na penicilin, kreće se od 1% u Nizozemskoj do 36% u Francuskoj<sup>12</sup>. U Hrvatskoj, među invazivnim pneumokokima umjerena otpornost iznosi 17%, a visoka otpornost 1%<sup>12</sup>. Uzmu li se u obzir i neinvazivni pneumokoki, umjerena otpornost iznosi 29%, a visoka otpornost 3%<sup>13</sup>. Na penicilin umjereno otporni pneumokoki još uvijek ne predstavljaju klinički problem, ali iz njih se lakše razvijaju sojevi visokootporni na penicilin. Poseban su problem sojevi koji su istodobno otporni i na penicilin i na makrolide. U Hrvatskoj, otpornost pneumokoka na makrolide iznosi 27%, a među invazivnim izolatima ta otpornost iznosi 17%<sup>12,13</sup>. Otporni pneumokoki češće su izolirani u bolesnika starijih od 4 godine i mlađih od 65 godina<sup>14</sup>, stoga su to skupine ljudi u kojih bi cijepljenje protiv pneumokoka moglo dovesti i do smanjenja udjela otpornih sojeva.

*Staphylococcus aureus* važan je izvanbolnički i bolnički patogen. Njegova dobra osjetljivost na penicilin bila je kratka vijeka, i već je koncem 40-ih godina 20. stoljeća 60 – 80% izolata bilo otporno na penicilin, a ubrzo i na većinu onodobnih

raspoloživih antibiotika. Polusintetski penicilini (metecilin, kloksacilin) koji su uvedeni u praksu 60-ih godina prošloga stoljeća, pokazuju otpornost na stafilokoknu penicilinazu i dugotrajno su pokazivali visoku djelotvornost protiv stafilokoka. Prvi metecilin otporni *Staphylococcus aureus* (MRSA) sojevi pojavili su se početkom 60-ih godina 20. stoljeća, ali su se tek nakon godine 1980. počeli epidemijski širiti unutar bolnica. U genetskoj podlozi otpornije na metecilin jest postojanje *mecA* gena koji kodira nastanak PBP2a molekule koja, za razliku od ostalih PBP molekula, nema afinitet za peniciline, ali ni za ijedan drugi beta-laktamski antibiotik<sup>15</sup>. Zbog toga MRSA sojevi pokazuju otpornost na sve beta-laktame, a bolnički sojevi MRSA na jednakome genskome segmentu nose i gene za otpornost na druge skupine antibiotika, stoga su vankomicin i linezolid često jedine mogućnosti liječenja MRSA infekcija. Dok je udio MRSA u američkim bolnicama veći od 50%<sup>16</sup>, u Europi taj je udio u sjevernim zemljama i u Nizozemskoj manji od 3%, a u južnim zemljama veći je od 40% (20%)<sup>12</sup>. U Hrvatskoj, udio MRSA među invazivnim izolatima iznosi 37%, a među ukupnim kliničkim izolatima iznosi 21%, uz velike razlike među bolnicama<sup>12,13</sup>. Najveći su "rezervoar" MRSA kronični bolesnici koji dugo borave u bolnici i često dobivaju antibiotike. U pravilu, takvi bolesnici i nakon otpusta iz bolnice ostaju kliconoše MRSA, stoga je već dugo prisutna bojazan da će se MRSA proširiti i u izvanbolničkoj populaciji. Izvanbolnički MRSA (engl. community-acquired MRSA, CA-MRSA) doista se pojavio u epidemijama u Americi, Kanadi i u drugim dijelovima svijeta<sup>17,18,19,20</sup>, ali nije nastao širenjem bolničkih sojeva, već je evoluirao iz metecilin osjetljivih sojeva stafilokoka visokoga patogenoga potencijala<sup>20</sup>. Osobitost je izvanbolničkoga MRSA ta da je uobičajeno otporan jedino na beta-laktamske antibiotike (za razliku od višestruko otpornih bolničkih MRSA), te da ima gen za Panton-Valentine leukocidin (PVL), što uvjetuje njegov visoki patogeni potencijal za izazivanje kožnih infekcija<sup>20,21</sup>. I u Hrvatskoj ima CA-MRSA sojeva, ali opisani su tek rijetki sporadični slučajevi<sup>22</sup>, te za sada još uvijek nema epidemije. Druga opasnost nastala pojavom MRSA epidemija u bolnicama, jest razvoj vankomicin otpornih bakterija *Staphylococcus aureus*. Povećano korištenje vankomicina doista je vrlo brzo dovelo do pojave vankomicin otpornih enterokoka (VRE), ali među stafilokokima najprije su se pojavili sojevi s umjereno povišenim MIK-ovima za vankomicin, tzv. vancomycin intermediate

*Staphylococcus aureus*, VISA sojevi<sup>23</sup>, a tek su se godine 2002. u Americi pojavila dva epidemiološki nepovezana vankomicin otporna *Staphylococcus aureus* (VRSA) izolata<sup>24,25</sup>. Do naših su dana opisana tek četiri VRSA izolata. Svi su bili izolirani u Americi u dugotrajno hospitaliziranih kroničnih bolesnika, od kojih su trojica bila kolonizirana VRE-om, s kojim dijele *vanA* gen za visoku otpornost na vankomicin<sup>26</sup>. U Hrvatskoj, vankomicin otpornih stafilokoka još uvijek nema, a i vankomicin otporni enterokoki pojavljuju se tek sporadično u pojedinim bolnicama<sup>13</sup>.

Dok zbog višestruko otpornih gram-pozitivnih bakterija strepimo da ćemo potrošiti ionako oskudne rezerve djelotvornih antibiotika, kod gram-negativnih nefermentativnih bakterija (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) otpornost na najsnažnije antibiotike imipenem i meropenem već bilježimo u Hrvatskoj, i to u približno 10% (*Pseudomonas aeruginosa*) i 5% (*Acinetobacter baumannii*)<sup>13</sup>. Otpornost tih bakterija na karbapeneme u pojedinim većim bolnicama iznosi i više od 20%<sup>13</sup>. Otpornost na karbapeneme kod enterobakterija zasad je rijetka, a može biti uzrokovana hiperprodukcijom AmpC-cefalosporinaza u kombinaciji sa smanjenom propustljivošću stanične stjenke, smanjenim afinitetom ciljnoga mjesta (PBP molekula) za karbapeneme, ili produkcijom karbapenemaza<sup>27,28,29</sup>. Karbapenemska otpornost kod enterobakterija često je nižega stupnja, stoga može biti nezamijećena tijekom rutinskoga laboratorijskoga testiranja<sup>30</sup>. U Hrvatskoj, otpornost na karbapeneme kod enterobakterija nije opisana, međutim, zamjetan je udio enterobakterija otpornih na sve druge antibiotike izuzev karbapenema, što je zasigurno bitan čimbenik vezan uz veliko korištenje karbapenema. U Hrvatskoj, udio izolata iz skupina *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* spp. koji hiperproduciraju širokospektralne *ampC* cefalosporinaze, iznosi približno 20%. U *Klebsiella* spp. i *Escherichia coli* (*E. coli*) izolatima, otpornost na sve cefalosporine i peniciline najčešće je uzrokovana beta-laktamazama proširena spektra (engl. extended spectrum beta-lactamases, ESBL), čiju proizvodnju kodiraju geni na plazmidima koji se lako šire među istovrsnim sojevima, ali i među sojevima različitih vrsta. Dok je u američkim bolnicama udio ESBL *K. pneumoniae* izolata viši od 50%<sup>31</sup>, u Europi udio tih sojeva kreće se u rasponu manjem od 5% u Nizozemskoj i Skandinaviji do više od 50% u Poljskoj i Grčkoj<sup>12</sup>. U Hrvatskoj, udio ESBL klebsijela iznosi 46% među invazivnim izolatima, te 22% među ukupnim kliničkim izolatima, no velika je razlika među bolnicama<sup>12,13</sup>. *E. coli* i *Klebsiella* spp. ne mogu razviti hiper-

produkciju *ampC* cefalosporinaza kao enterobakteri, ali mogu preko plazmida dobiti gene i za tu vrstu otpornosti. U Hrvatskoj, opisani su izolati *E. coli* s plazmidskim *ampC* cefalosporinazama, ali još su uvijek rijetki i pojavljuju se sporadično<sup>32</sup>.

Mehanizmi otpornosti među različitim bakterijskim vrstama mnogobrojni su, i ne postoji ni jedan antibiotik na koji otpornost nije razvijena. Zahvaljujući brzom izmjeni generacije (prosječno 20 minuta), te slijedeći zakone evolucije, bakterije se brzo prilagođuju okruženju. Stoga veliko korištenje antibiotika nedvojbeno pridonosi uspješnu širenju otpornih klonova. Istraživanja su pokazala da su infekcije izazvane otpornim sojevima povezane s duljom hospitalizacijom i većom smrtnosti negoli infekcije uzrokovane osjetljivim istovrsnim sojevima<sup>33</sup>, iako pokusi na životinjama nisu pokazali razliku u virulenciji između osjetljivih i otpornih istovrsnih sojeva<sup>34</sup>. Otporni uzročnici zasigurno uzrokuju veliko povećanje troškova u medicini<sup>35</sup>.

## MEHANIZMI KONTROLE RAZVOJA I ŠIRENJA OTPORNOSTI NA ANTIBIOTIKE

### 1. Praćenje otpornosti bakterija na antibiotike u vlastitoj sredini

Praćenje otpornosti lokalnih bakterija na antibiotike, jest prijeko potrebna polazišna točka za sve intervencije usmjerene prema kontroli razvoja i širenja otpornosti. Podaci o otpornosti u vlastitoj sredini moraju biti osnova za osmišljavanje empirijske terapije, kako bi bila čim uspješnija u liječenju svakoga pojedinačnoga bolesnika, te ujedno učinkovita u sprečavanju širenja otpornih sojeva u zajednici. Uspjeh pojedinih intervencija usmjerenih prema smanjenju otpornosti na antibiotike, može se mjeriti jedino ako postoje podaci o razini otpornosti prije intervencije i poslije nje. Budući da životinje mogu biti spremnik otpornih mikroorganizama koji mogu uzrokovati bolest u ljudi, trebalo bi otpornost pratiti i u veterini. Za humanu medicinu važna je otpornost među bakterijama koje kao fiziološku floru dijelimo sa životinjama (*E. coli*, enterokoki), te otpornost među bakterijama koje uzrokuju zoonoze (salmonele, kampilobakteri).

### 2. Praćenje potrošnje antibiotika

Potrošnja antibiotika zasigurno je jedan od pokretača razvoja otpornosti na antibiotike. Dok se približno 10% ukupne potrošnje antibiotika odnosi na bolnice, 90% antibiotika potroši se u izvan-

bolničkome liječenju<sup>13</sup>. Dok su pokazatelji racionalna propisivanja antibiotika u izvanbolničkoj sredini veći omjer između potrošnje uskospektralnih i širokospektralnih antibiotika<sup>36</sup>, dobre pokazatelje vezane uz bolničku potrošnju teže je jednoznačno odrediti, s obzirom na različite profile pojedinih ustanova. Iako razina otpornosti u pojedinim sredinama najčešće korelira s potrošnjom antibiotika, mogu se pojaviti i iznimke s obzirom na to da širenje otpornosti ovisi i o drugim čimbenicima, poglavito o težini slučaja hospitaliziranih bolesnika i duljini boravka, te provođenju mjera sprečavanja bolničkih infekcija<sup>33</sup>.

### 3. Racionalno propisivanje antibiotika

Najveća količina antibiotika propisuje se za infekcije dišnoga sustava, međutim, te su infekcije pretežno uzrokovane virusima. Gonzales i suradnici pokazali su u analizi 28.000 liječničkih pregleda da je više od 50% bolesnika s dijagnozom prehlade ili infekcije gornjih dišnih putova dobilo antibiotik<sup>37</sup>. Stoga edukacija liječnika u izvanbolničkoj praksi u prvome redu treba biti usmjerena na sastavljanje algoritama i smjernica za pristup dijagnostici i liječenju bolesnika s infekcijama dišnoga sustava. Nacionalne kampanje usmjerene na promidžbu restriktivnoga pristupa antimikrobnoj terapiji, dovele su do smanjenja postotaka otpornosti<sup>38,39</sup>. Velik utjecaj na potrošnju antibiotika, te posljedično na razvoj otpornosti na njih, ima i stav pučanstva vezan uz korištenje antibiotika. Iako u većini europskih zemalja antibiotici nisu dostupni bez liječničkoga recepta, pokazalo se da u zemljama južne i istočne Europe građani lako dolaze do antibiotika, te da su skloni uzimati antibiotike bez savjetovanja s liječnikom. Za razliku od njih, u zemljama sjeverne i zapadne Europe građani su bolje upoznati s indikacijama vezanim uz primjenu antibiotika, te njihovim štetnim posljedicama.

U bolničkome okruženju, najčešće i najmasovnije područje neopravdane potrošnje antibiotika vezano je uz kiruršku profilaksu koja se često provodi neprimjerenim antibioticima, i nerijetko traje dulje od jednoga dana. Edukacija liječnika mora biti usmjerena prema pravilnome tumačenju nalaza i kompetentnome postavljanju indikacije za primjenu antibiotika. Empirijska antibiotska terapija mora biti trajno usklađivana s lokalnim nalazima otpornosti. Ograničenje korištenja antibiotika u bolnicama ponekad ne dovodi do željena učinka. Dijelom je to stoga što je većina otpornih sojeva višestruko otporna na mnoge skupine antibiotika, pa ograničenje samo jednog antibiotika ili jedne



skupine njih, nije učinkovito<sup>33</sup>. Velikim dijelom smanjenje otpornosti u određenoj sredini ovisi o učinkovitoj kontroli širenja otpornih sojeva i bolničkih infekcija.

#### 4. Kontrola širenja infekcija

U budućnosti, velika su očekivanja vezana uz procjepljivanje kao postupak sprečavanja široka korištenja antibiotika, te širenja na antibiotike otpornih bakterijskih sojeva<sup>41</sup>. Trenutačno već raspoložemo antipneumokoknim cjepivom koje se u zemljama s visokom otpornošću pneumokoka pokazalo djelotvornim u smanjivanju invazivnih infekcija uzrokovanih otpornim pneumokokima<sup>42</sup>. Iako se očekuje da bi invazivni sojevi pneumokoka mogli promijeniti antigenu strukturu, te da će se otpornost širiti među nevakcinalnim sojevima, cijepljenje je zasigurno privlačna mogućnost dugoročnije kontrole širenja infekcija no što se to postiže antimikrobnom terapijom. U budućnosti, očekuje se primjena cjepiva i protiv drugih bakterijskih vrsta. Najdalje su otišla istraživanja vezana uza cjepiva protiv stafilokoka i enterokoka<sup>43</sup>.

U bolničkome okruženju kontrola širenja bolničkih infekcija jednako je važna, ako ne i važnija od racionalne primjene antibiotika u borbi protiv širenja otpornosti. Smjernice o dobroj kliničkoj praksi u bolnicama odavna su postavljene, ali u užurbanu svakodnevnu radu često su zanemarivane. Pojava višestruko otpornih bakterija za koje postoje ograničene terapijske mogućnosti, ili ih uopće nema, natjerat će zdravstvene djelatnike da se ozbiljnije pridržavaju higijenskih mjera. Novosti u smjernicama za kontrolu širenja bolničkih infekcija, najčešće su usmjerene na omogućavanje čim bolje suradnje zdravstvenih djelatnika. Tako je jedna od međunarodno najraširenijih akcija promoviranje dezinfekcije ruku alkoholnim utrljavanjem<sup>44</sup>, što je spretniji i brži postupak dezinfekcije ruku koji se može češće primjenjivati negoli tradicionalno pranje ruku. Provođenje mjera kontrole širenja bolničkih infekcija nije jedino odgovornost zdravstvenih djelatnika, već je to i odgovornost vlada pojedinih zemalja<sup>43</sup> koje moraju osigurati da odjeli ne budu prenatrpani, a osoblje preopterećeno. Otkrivanje kliconoštva otpornih bakterija, te izolacija kliconoša, mjere su koje uvelike mogu smanjiti širenje otpornih klonova, i te mjere zdravstveni sustavi moraju podupirati.

#### 5. Brza mikrobiološka dijagnostika

Brza i točna dijagnostika ključna je u smanjenju nepotrebne primjene antibiotika. Nesigurna dijag-

noza jest glavni uzrok zlorabe antibiotika<sup>45</sup>. Otkrivanje bioloških markera (prokalcitonin, C reaktivni protein) koji omogućuju bolje razlučivanje bakterijske infekcije od virusnih infekcija, zasigurno pridonosi racionalnijem korištenju antibiotika. U budućnosti, očekuje se također napredak u tehnologiji i automatizaciji molekularnih postupaka otkrivanja uzročnika, što će dovesti do brže i osjetljivije dijagnostike zaraznih bolesti<sup>46</sup>. Razvoj brze mikrobiološke dijagnostike bitan je ne samo u dijagnosticiranju životno ugrožavajućih infekcija, već i u ambulantnome liječenju u komu će pravodobno usmjeravanje terapije bitno racionalizirati primjenu antimikrobnih lijekova.

### HRVATSKA U BORBI PROTIV OTPORNOSTI BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE

U Hrvatskoj, organizirano djelovanje vezano uz kontrolu otpornosti na antibiotike na nacionalnoj razini, započelo je godine 1996. Tada je u sklopu Kolegija za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, osnovan Odbor za praćenje otpornosti bakterija na antibiotike. Godine 2003. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi imenovalo je Kliniku za infektivne bolesti Referentnim centrom za praćenje otpornosti bakterija na antibiotike. Tijekom 10 godina djelovanja, članovi Odbora zajedničkim su radom iznjedrili bogat izvor podataka o raširenosti otpornosti u pojedinim područjima zemlje, a uključivanjem u europske projekte omogućili su međunarodnoj zajednici vrijedne podatke o stanju u Hrvatskoj. Zajednički rad mikrobioloških laboratorija uključenih u Odbor, doveo je do visokoga stupnja međulaboratorijske standardizacije u ispitivanju osjetljivosti na antibiotike, što još uvijek nije postignuto u većini europskih zemalja. Trajna edukacija i vanjska kontrola izvođenja testova osjetljivosti, čine rezultate praćenja otpornosti kvalitetnima i vjerodostojnima. Od godine 2001. Hrvatska sudjeluje u European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), a od samoga osnutka godine 2001. i u programu European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). U sklopu sudjelovanja u ESAC-ovu projektu, u Hrvatskoj su postali dostupni podaci bolničke i izvanbolničke potrošnje pojedinih vrsta antibiotika izraženi u definiranim dnevnim dozama na tisuću stanovnika dnevno (DDD/TID), što je zasigurno bolji uvid u stvarnu potrošnju antibiotika negoli podaci o potrošnji antibiotika izraženi kroz cijenu, koji su do tada jedini bili dostupni hrvatskoj medicinskoj javnosti. Godine 2002. Odbor se rado

odazvao pozivu da se pridruži međunarodnoj organizaciji The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), te je u sklopu Odbora osnovan APUA Croatia chapter.

Jednom kada u zemlji postoje vjerodostojni podaci o razini otpornosti i potrošnji antibiotika, sljedeći je korak sustavno djelovanje vezano uz racionalizaciju primjene antibiotika. Iako je u Hrvatskoj bilo mnogobrojnih inicijativa, iako su organizirani mnogi stručno-znanstveni skupovi i tečajevi na temu racionalne primjene antibiotika, nije bilo jedinstvena nacionalnoga stava spram primjene antibiotika. Na inicijativu Referentnoga centra za praćenje otpornosti bakterija na antibiotike, a u skladu s rezolucijom Vijeća Europske Unije<sup>4</sup>, u sklopu Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH, godine 2006. osnovana je interdisciplinarna sekcija za kontrolu otpornosti na antibiotike (ISKRA). Zadaća je tog intersekcijškoga koordinacijskoga tijela (engl. intersectorial coordination mechanism, ICM) nadgledanje i koordiniranje različitih akcija poradi kontrole širenja otpornosti bakterija na antibiotike, te davanje savjeta i izvještavanje Ministarstva zdravstva o akcijama koje se poduzimaju poradi ograničenja otpornosti bakterija na antibiotike. Jedna od bitnih zadata ISKRA-e bit će stvaranje i implementacija smjernica o racionalnoj primjeni antibiotika. Ta je inicijativa započela u godini 2006., te su organizirane radne skupine za pisanje smjernica o terapiji grlobolje, terapiji uroinfekcija, te kontroli širenja MRSA i kirurškoj profilaksi. Osnovna načela vezana uz pisanje nacionalnih smjernica moraju biti autorska zastupljenost svih zainteresiranih struka, zasnivanje na dokazanim činjenicama (engl. evidence based medicine), te provođenje u praksi<sup>47</sup>. Usporedno s edukacijom liječnika mora se provoditi i edukacija građana, što je za sada u Hrvatskoj uvelike zapostavljeno, ali ima inicijativa koje bi u budućnosti mogle dovesti do bolje obaviještenosti stanovnika RH.

Kontrola bolničkih infekcija u Hrvatskoj već ima dulju tradiciju koja se odražava u reguliranoj strukturi unutar zdravstvenoga sustava. Svaka zdravstvena ustanova u Hrvatskoj ima Povjerenstvo za bolničke infekcije koje je odgovorno za organiziranje kontrole bolničkih infekcija u svojoj ustanovi, te tim za bolničke infekcije koji se svakodnevno bavi praćenjem i nadzorom bolničkih infekcija<sup>48</sup>. U sklopu Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi djeluje Povjerenstvo za bolničke infekcije, a u Kliničkome bolničkome centru Zagreb osnovan je Referentni centar za bolničke infekcije. Donošenje

nacionalnih smjernica o kontroli bolničkih infekcija i osiguravanje uvjeta rada, što omogućuje zdravstvenim djelatnicima pridržavanje napatuka, ključni su za učinkovito sprečavanje širenja infekcija, što će zasigurno dovesti do smanjenja korištenja antibiotika.

U borbi protiv širenja rezistencije na antibiotike ključnu ulogu imaju i znanstvena istraživanja kojima se otkrivaju novi mehanizmi rezistencije i mogućnosti njihovog nadvladavanja i kontrole. I Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta RH je, također, prepoznalo značenje ovakvih istraživanja te kontinuirano podupire hrvatske znanstvenike i njihove inozemne kolege u njihovim naporima rasvjetljavanja problema rezistencije bakterija na antibiotike.

## ZAHVALA

Zahvaljujem svim članovima Odbora za praćenje otpornosti bakterija na antibiotike u RH Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, koji predanim radom i velikim zanimanjem za problematiku otpornosti na antibiotike omogućuju trajno obavještavanje medicinske javnosti o postocima otpornosti u Hrvatskoj. Zahvaljujem Teri Tambić, tajnici AMZH-a, na inicijativi i svesrdnoj potpori u provođenju programa praćenja otpornosti na antibiotike u Hrvatskoj.

Zahvaljujem Jaapu Kootu i svim članovima njegova savjetodavnoga tima koji nam u sklopu MATRA projekta nizozemske Vlade, te Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH, pomažu u boljem strukturiranju i provođenju mjera kontrole širenja otpornosti na antibiotike.

## LITERATURA

1. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 253-71.
2. Weber JT, Courvalin P. An Emptying Quiver: Antimicrobial Drugs and Resistance. *Emerg Infect Dis* 2005;11:791-3.
3. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO: 2001.
4. Council Resolution of 8 June 1999 on antibiotic resistance: a strategy against the microbial threat ; *Official Journal C* 195, 13.07.1999.
5. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus (letter). *Lancet* 1967;2: 264-5.

6. Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977;2:995-7.
7. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, i sur. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978;299:735-40.
8. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus. Clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000;117:530-41.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (2006). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI document M100-S16. CLSI, Wayne, PA, USA 2006.
10. Garau J. Role of beta-lactam agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:83-99.
11. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, i sur. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 1998;27:764-70.
12. EARSS Annual Report 2005. [www.rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/earss).
13. Tambić Andrašević A, Tambić T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2005. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske 2006: 7-95.
14. EARSS Annual Report 2003. [www.rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/earss).
15. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001;9:486-93.
16. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Public health dispatch: outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections – Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:88.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in correctional facilities – Georgia, Texas, and California, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:992-6.
19. Mulvey MR, MacDougall L, Cholin B, Horsman G, Fidyk M, Woods S. Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2005;11:844-50.
20. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, i sur. Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Carrying Panton-Valentine Leukocidin Genes: Worldwide Emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9: 978-84.
21. Chambers HF. Community-associated MRSA – resistance and virulence converge. *N Engl J Med* 2005;352:1485-7.
22. Krzysztori-Russjan J, Tambić Andrašević A, Bukovski S, Sabat A, Hryniewicz W. First community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains in Croatia. *Clin Micro Inf Dis (CMI)* 2006;12:695-9.
23. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.
24. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, i sur. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003;348:1342-7.
25. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, i sur. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isoalte from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:275-80.
26. Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:16-23.
27. Lee EH, Nicolas MH, Kitzis MD, Pialoux G, Collatz E, Gutmann L. Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* with high level resistance to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1093-8.
28. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-31.
29. De Champs C, Henquell C, Guelon D, Sirot D, Gazuy N, Sirot J. Clinical and bacteriological study of nosocomial infections due to *Enterobacter aerogenes* resistant to imipenem. *J Clin Microbiol* 1993;31: 123-7.
30. Tenover FC, Kalsi RK, Williams PP. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* not detected by automated susceptibility testing. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1209-13.
31. Rahal JJ, Urban C, Horn D, i sur. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280: 1233-7.
32. Giakkoupi P, Tambić Andrašević A, Vourli S, Skrlin J, Šestan-Crnek S, Tzouveleki LS, Vatopoulos AC. Transferable DHA-1 cephalosporinase in *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(1):77-80.
33. Hellinger WC. Confronting the problem of increasing antibiotic resistance. *South Med J* 2000;93:842-8.
34. Musher DM, Baughn RE, Merrell GL. Selection of small-colony variants of *Enterobacteriaceae* by in vitro exposure to aminoglycosides: pathogenicity for experimental animals. *J Infect Dis* 1979; 140:209-14.
35. Phelps CE. Bug / drug resistance: sometimes less is more. *Med Care* 1989;27:194-203.
36. Coenen S, Ferech M, Goossens H. EMRC ESF Explorative Workshop on Antibiotic Prescribing Quality Indicators. Scientific Report. Antwerp: University of Antwerp 2005-9 November.
37. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997;278:901-4.

38. Kristinsson KG. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. *Microb Drug Resist* 1997;3:117-23.
39. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, i sur. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *Finish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med* 1997;337:441-6.
40. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JGM, Mechtler R, Deschepper R, Tambić Andrašević A, i sur. Self-medication with Antimicrobial Drugs in Europe. *Emerg Inf Dis* 2006;12:452-9.
41. Waldfogel FA. Infectious Diseases in the 21<sup>st</sup> century: old challenges and new opportunities. *Int J Infect Dis* 2004;8:5-12.
42. Whitney CG, Klugman KP. Vaccines as tools against resistance: the example of pneumococcal conjugate vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:86-93.
43. Courvalin P. Antimicrobial drug resistance: "Prediction is very difficult, especially about the future". *Emerg Infect Dis* 2005;11:794-801.
44. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, i sur. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000;356:1307-12.
45. Fischer JE, Harbarth S, Agthe AG, i sur. Quantifying uncertainty: physicians' estimates of infection in critically ill neonates and children. *Clin Infect Dis* 2004;38:1383-90.
46. Dunne WM jr, Pinckard JK, Hooper LV. Clinical microbiology in the year 2025. *J Clin Microbiol* 2002;40:3889-93.
47. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org).
48. Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija. *Narodne novine* 2002;93:3905-11.