

# RACIONALNA PRIMJENA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI IMPLEMENTACIJOM BOLNIČKOG PROGRAMA PRAĆENJA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA (*ANTIMICROBIC STEWARDSHIP PROGRAMS*)

SANJA SAKAN, DAVORKA PRAJDIĆ-PREDRIJEVAC, VLADO JURANKO, MLADEN NOVKOSKI, ZDENKO POVŠIĆ-ČEVRA, JANKO SZAVITS-NOSSAN, IGOR ŠESTO, MARIJA RAZUM, LUKA ROTKVIĆ, IVAN BUDIMIR, NIVES TODORIĆ, NATAŠA ANDRIJAŠEVIĆ<sup>1</sup>  
i ZVONIMIR ANTE KORDA

*Klinika za kardiovaskularne bolesti Magdalena, Krapinske Toplice i <sup>2</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Zavod za kliničku mikrobiologiju i hospitalne infekcije, Zagreb, Hrvatska*

Prema dosadašnjim istraživanjima neracionalna primjena antimikrobne terapije značajan je problem u bolničkim i vanbolničkim ustanovama. Studije su pokazale da se približno 50 % antimikrobnih lijekova koristi nepotrebno i suboptimalno s obzirom na indikaciju, vrstu antimikrobnog lijeka, te duljinu primjene. Dosadašnja istraživanja su pokazala uzlazni trend prevalencije *Clostridium difficile* pseudomembranoznog kolitisa, bakterijskih patogena rezistentnih na fluorokinolone i vankomicin rezistentnih enterokoka. Porast multirezistencije gram negativnih bakterija i na karbapeneme opasnost je za sigurnost bolesnika te ostavlja ograničene terapijske mogućnosti zadnje linije obrane poput primjene toksičnog polimiksinskog antibiotika kolistina. U skladu s time mogućnosti optimalnog infektivnog liječenja već sada postaju ograničavajuće. Prema dosadašnjim radovima uvođenje bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom pokazalo se dobrim sredstvom optimalizacije antimikrobne terapije u 81 % studija. Primjena ovoga programa dovela je do značajnog poboljšanja mikrobiološkog ishoda, smanjenja stope antimikrobne rezistencije i nuspojava te kliničkog ishoda poput smanjenja stope mortaliteta i duljine boravka u bolnici. Stoga su *Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA* (CDC) i *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) suglasne da bi zdravstvene ustanove trebale implementirati multidisciplinarni Bolnički program praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom (engl. *Antimicrobial Stewardship Programs - ASP*) u svakodnevnu kliničku praksu. Primjena navedenog programa započeta je 1. 12. 2016. g. u Klinici za kardiovaskularne bolesti Magdalena u sklopu Internacionalne kanadske akreditacije (*Accreditation Canada International*).

*Ključne riječi:* antibiotik, bolnica, infekcija, rezistencija

*Adresa za dopisivanje:* Sanja Sakan, dr. med.  
Klinika za kardiovaskularne bolesti Magdalena  
Ljudevita Gaja 2  
49 217 Krapinske Toplice, Hrvatska  
E-pošta: sanja.sakan@hotmail.com

## UVOD

Pravovremena antimikrobna terapija u bolesnika s teškim infekcijama poput septičkog stanja značajno smanjuje morbiditet i mortalitet. Primjena antimikrobnih lijekova omogućuje ne samo izliječenje letalnih infekcija nego i mogućnost ostalih medicinskih zahvata poput kemoterapije i transplantacije organa. Osim razvoja multirezistentnih bakterijskih patogena s ograničenim mogućnostima liječenja problem je i visoka stopa prevalencije infekcije probavnog sustava s *Clostridium difficile* od oko 20 % u kritično bolesnih

koju prati visoka stopa bolničkog mortaliteta od oko 28 % (1-3). Isto tako primijećen je rastući trend rezistencije bakterijskih patogena na fluorokinolone, vankomicin rezistentnih enterokoka, i bakterija koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra djelovanja (engl. „*extended spectrum beta lactamases*“, ESBL) još uvijek dobro osjetljivih na piperacilin-tazobaktam (4,5). Također, podatci su pokazali da se u europskim zemljama prati porast multirezistencije gram negativnih bakterija na karbapeneme, što ostavlja ograničene terapijske mogućnosti zadnje linije obrane, poput primjene toksičnog polimiksinskog antibiotika koli-

stina. Puno važnije je spomenuti da je u europskim zemljama registriran velik broj izolata rezistentnih na kolistin, što je važno upozorenje da su mogućnosti optimalnog infektivnog liječenja već sada značajno ograničavajuće (6). Nadalje, meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA) i dalje čini veliki zdravstveni problem u 8 od 30 europskih zemalja sa prevalencijom iznad 25 % (6). U zdravstvenom sustavu 20-50% antimikrobne terapije se neopravdano propisuje (1,7,8). Ozbiljna posljedica i globalni problem neracionalne primjene antibiotika osim porasta sojeva rezistentnih na antibiotike, osobito multirezistentnih, toksičnost je antibiotika na ljudski organizam (3,7,8). Važno je naglasiti da su infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi direktno odgovorne za smrt 37,000 ljudi godišnje, produženi boravak bolničkog liječenja te povećane troškove liječenja u prosjeku za 334 eura/dan (9). Prema ECDC Studiji prevalencije infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi i primjenom antimikrobnih lijekova u akutnim bolnicama u Europi za 2011. -2012. godinu prevalencija infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u Republici Hrvatskoj iznosila je 6,0 % (95 % CI 2,3-10,8 %) što je slično prosjeku europskih zemalja od oko 5,7 % (95 % CI 4,5-7,5 %) (10). Važno je naglasiti da su jedinice intenzivnog liječenja mjesta s najvećom prevalencijom infekcija od oko 19,2 %, dok je stopa infekcije na ostalim odjelima oko 5,2 % (10). U Hrvatskoj su najčešće infekcije mokraćnog sustava (23 %), pneumonije (21 %), te infekcije kirurške rane (19 %), dok infekcije krvi povezane s primjenom perifernih i centralnih venskih katetera i čine 4,1 % (10). Najčešći uzročnici infekcija u Hrvatskoj su *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* te *Staphylococcus aureus*, dok su u europskim zemljama najčešći bakterijski uzročnici *Escherichia coli* (15,9 %), *Staphylococcus aureus* (12,3 %), *Enterococcus* spp (9,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (8,9 %) (10). U europskim zemljama prevalencija antibiotske monoterapije iznosi 70,9 %, a u Hrvatskoj gotovo za polovicu manje 32 % (10). Najveći potrošači antibiotika su jedinice intenzivnog liječenja sa 48 % (10).

Preporuka CDC, Atlanta, USA i ECDC je da bi zdravstvene ustanove trebale uvesti multidisciplinski program *Antimicrobial Stewardship Programs* (ASP)-Program praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom koji bi poboljšao i racionalizirao liječenje infekcija, smanjio nuspojave antimikrobne terapije i profilakse, pomogao kliničarima da poboljšaju kvalitetu skrbi bolesnika i sigurnost pacijenta (11-14). Prednosti uvođenja Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnom lijekovima su značajno smanjenje antimikrobne rezistencije, smanjenje bolničke stope infekcije *Clostridium difficile*, te smanjivanje troškova bolničkog liječenja (12,15,16). Sukladno navedenom, zdravstvene ustanove, a osobito akutne bolnice, trebale bi uvesti program praćenja i rukovo-

đenja antimikrobnim lijekovima uz prilagodbu i modifikaciju prema vlastitim posebnostima (11).

Ključni elementi Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima su:

- 1) Obveza provođenja programa (*Leadership commitment*) je ključni dio za uspjeh Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima te se provodi službenim izvješćima i analizama o poboljšanju i praćenju primjene antimikrobnih lijekova tijekom određenog razdoblja, suradljivost medicinskog osoblja, edukaciju medicinskog osoblja, te financijsku i tehnološko informatičku potporu.
- 2) Imenovanje voditelja programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima koji je educiran i odgovoran za njegovo provođenje. Najčešće su to bolnički liječnici koji su i sami involvirani u medicinsku skrb bolesnika.
- 3) Multidisciplinski pristup praćenja i rukovođenja antimikrobne terapije je također ključni dio programa koji podrazumijeva konzultacije s liječnicima ostalih specijalnosti kao što su klinički mikrobiolog, infektolog, epidemiolog, klinički farmakolog te farmaceut.
- 4) 48-72 h nakon uvođenja antimikrobne terapije radi se obavezna klinička procjena primijenjene antimikrobne terapije u bolesnika (engl „time out“).
- 5) Svakodnevno praćenje dinamike antimikrobne terapije i pojave rezistencije.
- 6) Prikazivanje redovitih izvještaja i analiza za određeno razdoblje o primjeni antimikrobnih lijekova, pojavi rezistencije, njihovoj toksičnosti ostalom medicinskom osoblju.
- 7) Edukacija medicinskog osoblja o rezistenciji i optimalnom propisivanju antimikrobne terapije.

Prvi korak uvođenja Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima je uvođenje mjera koje će osigurati racionalnu i optimalnu primjenu antimikrobnih lijekova bilo kao profilaksa ili terapija:

- 1) Potrebno je dokumentirati indikaciju primjene antimikrobnih lijekova, vrstu, dozu i trajanje antimikrobne terapije, modifikaciju i prekid antimikrobne terapije.
- 2) Potrebno je razviti i uvesti preporuke i smjernice primjene antimikrobne terapije za svoju bolnicu na temelju nacionalnih smjernica te lokalne osjetljivosti bakterijskih patogena na izbor antibiotika i trajanje terapije u čestim indikacijama kao što su infekcije mokraćnog sustava, vanbolničke pneumonije, infekcije kože i mekog tkiva, kirurška profilaksa.

Drugi korak Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima je uvođenje specifičnih intervencija i mjera u svrhu poboljšanja njihove

primjene (17). Postoje tri kategorije intervencija: široke, farmakološke, te vezane za specifične infekcije i sindrome.

- 1) Široke intervencije uključuju razdoblja kliničke procjene ishoda empirijski uvedene antimikrobne terapije 48-72 h nakon uvođenja, budući da je tada klinička slika jasnija i dijagnostičke informacije dostupnije. Prije uvođenja rezervne antibiotske terapije potrebna je prethodna multidisciplinska konzultacija s obzirom na spektar aktivnosti rezervnih antibiotika, troškove liječenja i toksičnost (18). Kontrola i povratne informacije od eksperta u antimikrobnoj primjeni je visoko učinkovita mjera u optimalizaciji antimikrobne terapije u kritično bolesnih pacijenata, te onih s terapijom antibioticima širokog spektra, ili multiplom antimikrobnom terapijom (19,20).
- 2) Farmakološke intervencije uključuju promjenu intravenske primjene antibiotika u oralnu primjenu antibiotika u prikladnim situacijama te onih antibiotika s dobrom apsorpcijom (npr. fluorokinoloni, trimetoprim-sulfametoksazol, linezolid) (21). Prilagodbu doze antimikrobnih lijekova u bolesnika s disfunkcijom organskih sustava poput bubrežnog i jetrenog zatajenja, te u skladu s praćenjem terapijske koncentracije antimikrobnim lijekovima osobito u terapiji visoko rezistentnim bakterijama, infekcijama središnjeg živčanog sustava, te produženom primjenom beta-laktamskih antibiotika (21). Rani prekid terapije specifičnim antibioticima, osobito kod kirurške profilakse (22). Uočavanje i prevencija interakcije određenih lijekova s primijenjenom antibiotskom terapijom kao na primjer interakcija između oralno primijenjenog fluorokinolona i određenih vitamina.
- 3) Specifične intervencije s obzirom na infekciju i sindrom ne smiju odgađati brzu primjenu antibiotske terapije u stanjima ozbiljnih infekcija i sepse. Odnose se na poboljšanje liječenja vanbolničke pneumonije u skladu s dijagnostičkim rezultatima, u skladu s rezultatima kultiviranih uzoraka i optimalno trajanje terapije u skladu sa smjernicama (23-27). Intervencije za liječenje infekcije mokraćnog sustava uključuju izbjegavanje nepotrebnih urinokultura, liječenje asimptomskih pacijenata, te primjenu terapije na temelju lokalne osjetljivosti i preporučenog trajanja liječenja (28-32). Intervencije za liječenje infekcije kože i mekog tkiva uključuju optimalno trajanje terapije i izbjegavanje uporabe antibiotika preširokog spektra djelovanja (33-35). Preporuka je da se empirijska terapija infekcije uzrokovane MRSA prekine ako se ista isključi u bolesnika ili se provede deeskalacija u beta-laktamske antibiotike ako se mikrobiološkim izolatom potvrdi meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA) (20,36). Preporuka za bolesnike s infekcijom *Clostridium difficile* je zaustavljanje ne-

potrebne antibiotske terapije sa svrhom poboljšanja ishoda liječenja infekcije *Clostridium difficile* i smanjenja rizika rekurencije (37-40). Preporuke su da invazivne infekcije krvi s pozitivnim hemokulturama treba uvijek liječiti u skladu s mikrobiološkim rezultatima i osjetljivosti (41).

Pokazatelj uspjeha i evaluacije Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom su periodični retrospektivni izvještaji i analize nadzora primjene antimikrobnih lijekova. Periodični izvještaji bi trebali sadržavati indikatore kvalitete samog programa, kliničke ishode, te mikrobiološke ishode (tablica 1).

Tablica 1.

Izvještaji Bolničkog programa praćenja antibiotika prikazuju indikatore potrošnje antibiotika, kliničke i mikrobiološke ishode.

Indikatori potrošnje antibiotika	Klinički ishod	Mikrobiološki ishod
Potrošnja antibiotika	Opći mortalitet	Rezistentni mikroorganizmi
Trajanje terapije	Infekcijom uzrokovan mortalitet	Multirezistentni mikroorganizmi
Široko/usko deeskalacija	Dužina bolničkog liječenja	<i>Clostridium difficile</i> infekcije
Omjer oralne/intravenske primjene antibiotika	Stopa komplikacija	Bolnička stopa infekcije
Prilagodba doze antibiotika	Toksičnost antibiotika	
	Prijem u JIL	

## BOLESNICI I METODE

Na Odjelu kardiologije, kardiovaskularne kirurgije i Odjela za intenzivno liječenje mješovitog (kirurškog, internističkog, neurološkog) tipa naše klinike 1. 12. 2016. u sklopu Internacionalne kanadske akreditacije (*Accreditation Canada International*) započet je Bolnički program praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima. U sklopu programa svakom bolesniku kojem se uvodi antimikrobna terapija otvara se papirnata Lista praćenja antimikrobne terapije. Osim općih podataka o bolesniku (dob, tjelesna visina i težina, nadzorni brisevi, bolnička ili vanbolnička infekcija) Lista praćenja antimikrobne terapije sadrži ranije navedene kliničke parametre (upalni parametri, prisutnost febriliteta, vrsta infekcije, potpora strojne ventilacije, procjena bubrežne funkcije), mikrobiološke parametre (mikrobiološki uzorci), te podatke o antimikrobnim lijekovima (indikacija, vrsta, doza, prilagodba doze, deeskalacija) koji se ispunjavaju svakodnevno do prestanka liječenja. Voditeljem programa zaduženog za njegovo provođenje imenovan je liječnik specijalist anesteziolog. Ostalo profesionalno osoblje uključeno u provođenje programa su svi odjelni liječnici, glav-

na sestra odjela, mikrobiolog s kojim se konzultacije obavljaju svakodnevno telefonskim putem, i farmaceut koji dolazi na kliničke vizite u bolnicu jedanput na tjedan. Obveza voditelja programa je da obavlja redovite mjesečne vizite po odjelima Klinike u svrhu kontrole provođenja programa. Zadužen je i za prikazivanje tromjesečnih izvještaja i analiza na sastancima Klinike. Nakon inicijalnog tromjesečnog razdoblja implementacije programa napravljen je izvještaj analize Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima koji opisuje našu praksu primjene antimikrobnih lijekova i kratkoročni ishod.

## REZULTATI

Tijekom prvih triju mjeseca praćenja antimikrobne terapije od ukupno 1071 hospitaliziranog bolesnika 55 je primilo antimikrobnu terapiju od čega 5 bolesnika na Odjelu za intenzivno liječenje (9 %). Dakle, stopa bolničke infekcije prema programu u prva tri mjeseca bila je 5,8 % što odgovara prosjeku europskih zemalja. Najčešći razlozi za uvođenje antimikrobne terapije bili su infekcija neodređenog uzroka koja se klinički manifestirala kao ili febrilitet ili porast upalnih parametara leukocita, C-reaktivnog proteina, i prokalcitonina u odnosu na prijašnje vrijednosti, respiratorna infekcija, uroinfekcija, septičko stanje, infekcija kirurške rane, te infekcija kosti i mekog tkiva. U terapiji su se primjenjivale sljedeće skupine antibiotika: beta-laktamski penicilini (amoksisicilin+klavulanska kiselina, piperacilin+tazobaktam), cefalosporini (cefuroksim, cefaleksin, ceftriakson), kinoloni (ciprofloksacin, moksifloksacin), makrolidi i linkozamidi (klindamicin), te od ostalih antibiotika vankomicin i metronidazol (tablica 2 i 3). Inicijalna empirijska antimikrobna terapija primijenila se u 50, a ciljana u 5 bolesnika. Inicijalna antibiotska monoterapija primijenila se u 78,1 % ispitanika što odgovara europskim standardima liječenja od 70,9

% (10). Mikrobiološko uzorkovanje napravljeno je u 29, a deeskalacija antibiotika u 12 bolesnika. Toksičnost antibiotika manifestirala se samo u 1 bolesnika kao svrbež i crvenilo kože te su se doze antibiotika uglavnom prilagođavale stupnju oštećenja organskih sustava, najčešće bubrežnoj funkciji. Od ukupno 73 mikrobiološka izolata (urinokultura, aspirat traheje/iskašljaj, hemokultura, bris rane) uzetih u tromjesečnom razdoblju 28 izolata je bilo pozitivno, a 45 sterilno (tablice 2 i 3). Najčešće infekcije u našoj Klinici prema smanjenju učestalosti bile su infekcija mokraćnih puteva, pneumonija i infekcija donjih dišnih puteva, infekcija kirurške rane i infekcija kosti i mekog tkiva (t2). Najčešće izolirani bolnički patogeni u tromjesečnom razdoblju bili su *Enterococcus* spp (7 izolata), *Klebsiella* spp (5 izolata), *Candida* spp (5 izolata), *Escherichia coli* (4 izolata), *Staphylococcus aureus* (3 izolata), *Serratia marcescens* (3 izolata), *Enterobacter* spp (2 izolata), *Stenotrophomonas maltophilia* (2 izolata), *Pseudomonas aeruginosa* (1 izolat), *Citrobacter* spp (1 izolat), *Proteus mirabilis* (1 izolat) (tablica 4). Od rezistentnih patogena iz urinokulture izoliran je *Enterococcus faecium* rezistentan na beta-laktamske peniciline, te iz brisa rane izolirana je MRSA, MRSE, i *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na kinolone, aminoglikozide i piperacilin/tazobaktam (tablica 2 i 3). Najčešći patogen infekcija mokraćnog sustava je bila *Escherichia coli*, što odgovara rezultatima za Hrvatsku iz 2016. godine (tablica 3). Iz dišnog puta najčešći izolirani patogen je bio *Enterococcus faecalis* i *Candida* spp (tablica 2). Uzročnici infekcije kirurške rane i mekog tkiva pokazali su mikrobiološku raznolikost s podjednakim udjelima svih uzročnika (tablica 2). Prosječni boravak bolesnika u JIL-u bio je 4 dana (minimalno 1, a maksimalno 11 dana), a prosječni boravak u bolnici 12,9 dana (minimalno 2, a maksimalno 36 dana). Od 55 bolesnika samo ih je 3 umrlo i to od ne-infektivne kardijalne etiologije, 41 bolesnik je otpušten kući, a 11 bolesnika premješteno je u drugu bolničku ustanovu; 36 bolesnika otpušteno je iz bolnice s antimikrobnom terapijom.

Tablica 2.

Prikaz izvješća tromjesečne analize Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom u Klinici za kardiovaskularne bolesti Magdalena.

N izolata ukupno 73	N*	Izolirani patogeni	Rezistentni izolati	Antimikrobna terapija
Infekcija mokraćnog sustava	12	<i>Escherichia coli</i> *, <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterococcus faecium</i> na beta-laktamske peniciline	Beta-laktamski penicilini, Cefalosporini, Kinoloni
Pneumonija/infekcija donjih dišnih puteva	7	<i>Enterococcus faecalis</i> *, <i>Candida albicans</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i>		Beta-laktamski-penicilini, Kinoloni, Vankomicin
Infekcija kirurške rane	6	<i>Serratia marcescens</i> *, <i>Enterococcus faecalis</i> *, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>MRSA</i> , <i>MRSE</i> , <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Aerococcus viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> na ciprofloksacin i aminoglikozide, <i>MRSA</i> , <i>MRSE</i>	Beta-laktamski penicilini, Kinoloni, Makrolidi i linkozamidi, Metronidazol, Vankomicin
Infekcija mekog tkiva	3	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Staphylococcus epidermidis</i>		Beta-laktamski penicilini, Kinoloni, Metronidazol
Infekcija neodređenog uzroka	0			Karbapenemi
Sterilno	45			

N\*-broj izolata

Tablica 3.  
Prikaz mikrobioloških izolata i antimikrobne osjetljivosti.

	<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MRSE	<i>Enterococcus spp</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>Serratia spp</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Candida spp</i>
AMP					0/3	0	0/3	0	0	0	3				
AMC					0	0	3/0	3	3	0					
CXMO							3	3							
CXMP								3	3						
CTB							3	3							
CAZ					3	3	3	3	3	3	3	3		3	
CRO					3	3	3	3	3	3	3			3	
GM	0	3	3	3	0/3	3	3	3	3	3/0	3	3/0			
CIP	3		3	0	3	3	3	3/2	3	3/0	3	3/0			
NOR					0/3		3	3/2	3	3					
SXT	3	3	3/0	3	3	3	3/0	3/0	3	0	3		3		
LVX					3	3	3	3/2	3	3/0		3			
CFM					3		3	3	3						
FM							3		0						
CL					0	0	3	3	3	0					
VA					3										
TZP										3		3/0			
FEP										3		3			
IPM										3		3			
MEM										3		3			
AN										2/3		3/0			
ETP	3									3					
RIF	3	3	3	3											
CLR	3	0	0	0							0				
P	0/3														
E		0	0	0											
CM	3	0	0	0											
FOX	3	0	3	0											
AZM	3		0	0							0				
MOX						3		3		3/0					
LZD				3											
GAR				3											
MUP				3											

AMP-Amoksisilin+klavulanat, AMP-ampicilin, CAZ-ceftazidim, CFM-cefixime, CIP-ciprofloksacin, CL-cefaleksin, CRO-ceftriakson, CTB-ceftibuten, CXMO-cefuroksim aksetil (oralni pripravak), CXMP-cefuroksim (parenteralni pripravak), GM-gentamicin, LVX-levofloksacin, NOR-norfloksacin, SXT-trimetoprim-sulfametoksazol, FM-nitrofurantoin, CFM-cefixime, CL-cefaleksin, TZP-piperacilin+tazobaktam, FEP-cefepime, AN-amikacin, IPM-imipenem, MER-meropenem, ETP-ertapenem, SXT-trimetoprim-sulfametoksazol, FOX-cefoxitine, E-eritromicin, AZM-azitromicin, CM-klindamicin, CLR-klaritromicin, GAR-tigeciklin, LZD-linezolid, MUP-mupirocin, RIF-rifampicin, VA-vankomicin, P-benzilpenicilin.

0-otporan, 1,2-srednje osjetljiv, 3-osjetljiv

Tablica 4.

Distribucija uzročnika bolničkih infekcija u Klinici za kardiovaskularne bolesti, Republici Hrvatskoj i Europi u 2016. godini

Vrsta izolata	Magdalena	Hrvatska 2016 <sup>o</sup>	Europa <sup>n</sup>
<i>Enterococcus</i> spp	7*	283	24 787
<i>Klebsiella</i> spp	5	323	17972
<i>Escherichia coli</i>	4	<b>1045*</b>	<b>41 330*</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	458	32 268
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> rezistentan na florokinolone	1	97	489
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> rezistentan na aminoglikozide	1	33	153

\*- Najčešći izolirani uzročnici

<sup>o</sup>- Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. Payerl Pal M, Tambic Andrasevic A. 2016, 92-113

<sup>n</sup>- Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union, EARS-Net surveillance data, November 2017. Dostupno na URL adresi: <https://ecdc.europa.eu>.

## RASPRAVA

U Republici Hrvatskoj bolnička potrošnja antimikrobne terapije prati se putem podataka sakupljenih od bolničkih ljekarni i veleroggerija. Izračun bolničke potrošnje antimikrobnih lijekova, kada se kao parametar koriste bolničko-opskrbeni dani za razliku od broja stanovnika, pokazuje trend porasta potrošnje antimikrobnih lijekova koji traje od 2013. godine (42). Sukladno, bilježi se porast potrošnje penicilinskih antibiotika, makrolida i linkozamida, kinolona i ostalih antibiotika (42). Cefalosporini, tetraciklini, sulfonamid i trimetoprim bilježe pad potrošnje, dok je potrošnja aminoglikozida ostala ista kao ranijih godina (42). U 2016. godini u Republici Hrvatskoj na prvome mjestu u bolničkoj potrošnji antibiotika su beta-laktamski penicilini (6,42), slijede cefalosporini, kinoloni, makrolidi i linkozamidi, aminoglikozidi (6,42). Izvještaji programa su pokazali da su najčešće korišteni antimikrobni lijekovi na našoj Klinici bili beta-laktamski penicilini, cefalosporini, makrolidi i linkozamidi, karbapenemi, vankomicin i metronidazol. Također, naši su rezultati potvrdili da infekcija mokraćnog sustava, infekcija kirurške rane i infekcija respiracijskog sustava čine i dalje najčešće bolničke infekcije u Republici Hrvatskoj (10). Također, europska studija prevalencije infekcija iz 2011.-2012. g. pokazala je sličnu distribuciju bolničkih infekcija u europskim tercijarnim ustanove kao što je naša Klinika: infekcija respiratornog sustava (23,5 %), infekcija kirurške rane (19,6 %), infekcija mokraćnog sustava (19 %) (6). Osim multirezistentnog *Pseudomonas aeruginosa* koji je već duže veliki problem u hrvatskim bolnicama, nismo izolirali ostale rezistentne bolničke patogene od posebne važnosti kao što su stafilocoki rezistentni na

vankomicin/linezolid, enterokoki rezistentni na vankomicin i enterobakterije rezistentne na karbapeneme (43). Na kraju, značajna prednost ovoga programa je da nema financijskih izdataka te se jednostavno može implementirati u svakodnevnu kliničku praksu bilo koje bolničke ili vanbolničke zdravstvene ustanove slijedeći gore navedene postupke uvođenja programa. S druge strane, čimbenici koji su otežavali provođenje programa bili su nedovoljan broj profesionalnog osoblja uključenog u provođenje i analizu izvještaja, nedovoljna edukacija i upoznavanje medicinskog osoblja o programu i njegovoj svrsi te rezistenciji i optimalnom propisivanju antimikrobnih lijekova, i na kraju izostanak informatičke i tehnološke podrške u svrhu digitalizacije programa. Da bi se dokazala svrsishodnost ovoga programa potrebno je njegovo uvođenje u zdravstvene ustanove Republike Hrvatske te analiza podataka na razini ustanove i nacionalnoj razini tijekom dužeg razdoblja praćenja, zajedno s analizama potrošnje antibiotika u Republici Hrvatskoj i Europi.

## ZAKLJUČAK

Uvođenje Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima omogućuje ne samo razboritu primjenu i propisivanje antimikrobnih lijekova, nego i kontrolu potrošnje antimikrobnih lijekova, realnu mikrobiološku distribuciju i dinamiku kretanja patogena zdravstvene ustanove. Posljedica je smanjena potrošnja antimikrobnih lijekova i stopa antimikrobne rezistencije. Prednosti implementacije protokola praćenja antimikrobne terapije su smanjeni troškovi bolničkog liječenja, predikcija bolničkih patogena, pojačan nadzor nad bolničkim infekcijama (osobito onima uzrokovanim rezistentnim patogenima), praćenje nuspojava antimikrobnog liječenja, monitoriranje kvalitete liječenja putem praćenja kliničkih i mikrobioloških ishoda, te indikatora kvalitete antimikrobnog liječenja.

## L I T E R A T U R A

1. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: A statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1988; 157: 869-76.
2. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 757-62. doi: 10.1086/322627
3. Marra AR, Edmond MB, Wenzel RP, Bearman GM. Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: Epidemiology, clinical course and outcome. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 42. doi: 10.1186/1471-2334-7-42.

4. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 1999; 341: 233-9. doi: 10.1056/NEJM199907223410403.
5. Owens RC Jr, Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance. Clin Infect Dis 2006; 42(Suppl 4): S173-81. doi: 10.1086/500664.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Documents/antibiotic-resistance-in-EU-summary.pdf>.
7. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, Laplante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: A national case-control safety study. Am J Health-system Pharm AJHP 2014; 71: 37-43.
8. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, Benisty JI, Ernst P, Suissa S. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. Clin Infect Dis 2012; 55: 1457-65.
9. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
11. Fridkin SK, Baggs J, Fagan R i sur. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. MMWR 2014; 63.
12. Davey P, Brown E, Charani E i sur. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. The Cochrane database of systematic reviews 2013; 4: CD003543.
13. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. Am J Infect Control 2013; 41:145-8.
14. Stach LM, Hedican EB, Herigon JC, Jackson MA, Newland JG. Clinicians' Attitudes Towards an Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. J Pediatr Infect Dis Soc 2012; 1: 190-7..
15. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. Exp Rev Anti-Infect Therapy 2012; 10: 63-73.
16. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33: 338-45.
17. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK i sur. Identifying Targets for Antimicrobial Stewardship in Children's Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 1252-58.
18. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2013; 41(2): 137-42.
19. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. Am J Infect Control 2012; 40: 526-9.
20. Di Pentima MC, Chan S. Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 707-11.
21. Canton R, Bryan J. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 2: stewardship initiatives. Exp Rev Anti-Infect Therapy 2012; 10: 1375-7.
22. Gomez MI, Acosta-Gnass SI, Mosqueda-Barboza L, Basualdo JA. Reduction in surgical antibiotic prophylaxis expenditure and the rate of surgical site infection by means of a protocol that controls the use of prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 1358-65.
23. Ostrowsky B, Sharma S, Defino M i sur. Antimicrobial stewardship and automated pharmacy technology improve antibiotic appropriateness for community-acquired pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 566-72.
24. Caterino JM, Stevenson KB. Disagreement between emergency physician and inpatient physician diagnosis of infection in older adults admitted from the emergency department. Academic Emerg Med 2012; 19: 908-15.
25. Bosso JA, Drew RH. Application of antimicrobial stewardship to optimise management of community acquired pneumonia. Int J Clin Pract 2011; 65: 775-83.
26. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): 27-72.
27. Bradley JS, Byington CL, Shah SS i sur. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 53: 617-30.
28. Drekonja DM, Abbo LM, Kuskowski MA, Gnadt C, Shukla B, Johnson JR. A survey of resident physicians' knowledge regarding urine testing and subsequent antimicrobial treatment. Am J Infect Control 2013; 41: 892-6.
29. Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, Prins JM, Geerlings SE. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. Clin Infect Dis 2008; 46: 703-11.
30. Slekovec C, Leroy J, Vernaz-Hegi N i sur. Impact of a region wide antimicrobial stewardship guideline on urinary tract infection prescription patterns. Int J Clin Pharmacy 2012; 34:325-9.
31. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD i sur. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 625-63.
32. Gupta K, Hooton TM, Naber KG i sur. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European

Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011; 52: 103-20.

33. Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2010; 51: 895-903.

34. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF i sur. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005; 41: 1373-1406.

35. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB i sur. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2012; 54: 132-73.

36. Johannsson B, Johnson SJ, Ernst EJ i sur. Antimicrobial Therapy for Bloodstream Infection Due to Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus in an Era of Increasing Methicillin Resistance: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. Ann Pharmacotherapy 2012; 46: 904-05.

37. Drekonja DM, Amundson WH, Decarolis DD, Kuskowski MA, Lederle FA, Johnson JR. Antimicrobial use and risk for recurrent Clostridium difficile infection. Am J Med 2011; 124: 1081-7.

38. Harpe SE, Inocencio TJ, Pakyz AL, Oinonen MJ, Polk RE. Characterization of continued antibacterial therapy after

diagnosis of hospital-onset Clostridium Difficile infection: implications for antimicrobial stewardship. Pharmacotherapy 2012; 32: 744-54.

39. Shaughnessy MK, Amundson WH, Kuskowski MA, DeCarolis DD, Johnson JR, Drekonja DM. Unnecessary antimicrobial use in patients with current or recent Clostridium difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 109-16.

40. Mullane KM, Miller MA, Weiss K i sur. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 2011; 53: 440-7.

41. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escoroca-Ortega A i sur. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2014; 40: 32-40.

42. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. g. Payerl Pal M, Tambic Andrasevic A. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2016, 92-113.

43. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016.g. Tambic Andrasevic A, Tambic T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2016. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2016, 7-25.

## SUMMARY

### RATIONAL USE OF ANTIMICROBIAL DRUGS IN CLINICAL PRACTICE BY IMPLEMENTING ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAMS

S. SAKAN, D. PRAJDIĆ-PREDRIJEVAC, V. JURANKO, M. NOVKOSKI, Z. POVŠIĆ-ČEVRA, J. SZAVITS-NOSSAN, I. ŠESTO, M. RAZUM, L. ROTKVIĆ, I. BUDIMIR, N. TODORIĆ, N. ANDRIJAŠEVIĆ<sup>1</sup> and Z. A. KORDA

*Magdalena Special Hospital for Cardiovascular Surgery and Cardiology, Krapinske Toplice, Croatia and <sup>1</sup>Sveti Duh University Hospital, Department of Clinical Microbiology and Hospital Infections, Zagreb, Croatia*

According to studies, about 50% of antimicrobial drugs are prescribed unnecessarily and inappropriately in hospitals and other healthcare institutions. Besides the high prevalence of *Clostridium difficile* infection, of particular concern is the increase in bacterial pathogen resistance to fluoroquinolones and vancomycin-resistant enterococci. Additionally, infections due to bacterial pathogens completely resistant to carbapenems are currently emerging in Europe. In this case, therapeutic options are limited to the use of the polymyxin antibiotic colistin, which is old and has many adverse and toxic events. Growing evidence demonstrates that hospital programs dedicated to improving the use of antimicrobial therapy, referred to as Antimicrobial Stewardship Programs (ASP), can optimize treatment of infections, reduce adverse events of antimicrobial therapy, improve patient safety and quality of care, and at the same time significantly reduce hospital costs, mortality rate and length of hospital stay. Therefore, the US Centers for Disease Control and Prevention and European Centre for Disease Prevention and Control recommend that every acute care hospital implement the multidisciplinary ASP in daily clinical practice.

**Key words:** antibiotic, hospital, infection, resistance