

Rezistencija bakterija na antibiotike – vodeći problem medicine na početku 21. stoljeća

(Antibiotic resistance – the leading medical problem at the beginning of the 21st century)

Arjana Tambić Andrašević

Klinika za infektivne bolesti «Dr. F. Mihaljević»

Sažetak

Rezistencija bakterija na antibiotike ugrožava ne samo liječenje klasičnih zaraznih bolesti, već i napredak u mnogim granama medicine. Mnogi invazivni dijagnostički i terapijski postupci su se razvili zahvaljujući mogućnosti profilakse i liječenja infektivnih komplikacija. Borba protiv rezistencije na antibiotike se, stoga, ubraja u prioritete Svjetske zdravstvene organizacije, a predstavlja i jedan od zahtjeva Vijeća Europske Unije postavljen svim članicama Unije. Sposobnost bakterija prilagođavanju okolini je velik, te se među njima razvio velik broj različitih mehanizama rezistencije i ne postoji niti jedan antibiotik na koji se rezistencija nije razvila. Među najveće kliničke probleme se uključuju: rezistencija pneumokoka na penicilin i makrolide, meticilinska i multipla rezistencija u *Staphylococcus aureus* (MRSA), enterobakterije rezistentne na III. i IV. generaciju cefalosporina, karbapenem rezistentni *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Osnovu kontrole razvoja i širenja rezistencije čini praćenje stopa rezistencije i potrošnje antibiotika u vlastitoj sredini, edukacija o racionalnoj primjeni antibiotika kako liječnika tako i pacijenata te kontrola širenja infekcija u izvanbolničkoj (cijepljenje) i bolničkoj (kontrola bolničkih infekcija) sredini. Brza mikrobiološka dijagnostika, koja omogućuje ispravno i pravovremeno donošenje dijagnoze je bitna u racionalizaciji antimikrobne terapije. U Hrvatskoj se rezistencija bakterija na antibiotike sustavno prati od 1996.g., potrošnja antibiotika izražena u definiranim dnevnim dozama na tisuću stanovnika dnevno (DDD/TID) od 2001.g., a 2006.g. je pokrenuta inicijativa o pisanju nacionalnih smjernica.

Ključne riječi: Rezistencija na antibiotike, praćenje rezistencije, kontrola širenja rezistencije

Abstract

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 3rd and 4th 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

Članak je objavljen u časopisu: Medicina 2007; 43: 7-15

Uvod

Rezistencija bakterija na antibiotike je sigurno jedan od vodećih problema medicine 21. stoljeća. Od

uvođenja penicilina u kliničku praksu početkom 1940-tih godina mnoge grane medicine su napredovale zahvaljujući antibioticima. Mnoge zarazne bolesti su stavljene pod kontrolu uz značajno smanjenje mortaliteta. Istovremeno u mnogim granama medicine su se razvijali invazivni dijagnostički i terapijski postupci pri kojima se pacijent podvrgava riziku razvoja infekcije, koji je, međutim, prihvatljiv zahvaljujući mogućnosti profilaktičke i terapijske primjene antibiotika. Ne začuđuje, stoga, velika zabrinutost stručnjaka koji su suočeni s gubitkom djelotvornosti ovih dragocjenih lijekova. Već je A. Fleming najavio da će velika uporaba penicilina nužno dovesti do razvoja rezistencije bakterija na ovaj antibiotik. Do danas bakterije su razvile mehanizme rezistencije na sve grupe antibiotika koji se sistemski upotrebljavaju u humanoj medicini. Najčešći mehanizmi rezistencije uključuju promjenu ciljnog mjesta, inaktivaciju antibiotika produkcijom enzima, smanjenu propustljivost stijenke za ulaz antibiotika ili aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice (1). Iako su stručnjaci već kod prve primjene antibiotika bili svjesni da će uporaba antibiotika stimulirati u bakterija razvoj rezistencije na njih, na početku antibiotske ere vladalo je optimističko uvjerenje da će taj problem biti nadvladan izumom novih antibiotika. Danas se, međutim, zna da se teško dolazi do supstanci koje bi na potpuno nov način uništavale bakterije, a istovremeno bile netoksične za ljude. Osim toga farmaceutska industrija svoje tržište lakše nalazi za druge lijekove i ulaganje u antibiotike se pokazalo slabo isplativim. Činjenica je da između 1968.g. i 2000.g. u USA nije bio registriran niti jedan antibiotik koji bi pripadao potpuno novoj klasi antibiotika (2). Dužnost nam je, stoga, što je moguće više usporiti razvijanje rezistencije na antibiotike među bakterijama. Toga su već postala svjesna, ne samo stručna društva, već i vlade mnogih zemalja. Borba protiv rezistencije bakterija na antibiotike se ubraja u prioritete Svjetske zdravstvene organizacije (3), a nakon nekoliko konferencija na tu temu i Vijeće Europske Unije je donjelo svoju rezoluciju kojom od svih zemalja članica Europske Unije zahtjeva organiziranje niza aktivnosti sa svrhom kontroliranja razvoja i širenja rezistencije na antibiotike (4).

Rezistentni mikroorganizmi koji su uzбудili svijet

U prva tri desetljeća antibiotske ere bilo je teško zamisliti da bi *Streptococcus pneumoniae* mogao biti rezistentan na penicilin te su prva izvješća o pneumokoku smanjene osjetljivosti na penicilin dočekan s nevjericom (5,6,7). Pneumokok je razvio mehanizam rezistencije na penicilin mijenjajući ciljno mjesto za penicilin, tzv. PBP molekule (engl. „penicillin binding proteins, PBP“). U genetskoj podlozi ovog mehanizma rezistencije je sklonost pneumokoka transformaciji (uklapanju strane DNA iz okoline u svoj genom) (8), pri čemu nastaju tzv. „mozaični geni“ koji kodiraju izmjenjene PBP molekule. Kod ovakvog mehanizma rezistencije do promjene gena dolazi korak po korak, pa se i rezistencija razvija postupno. Tako većina pneumokoka prolazi prvo kroz stadij umjerene rezistencije s minimalnim inhibitornim koncentracijama (MIK) penicilina 0.125 - 1.0 mg/L, prema visokoj rezistenciji (MIK \geq 2.0 mg/L) (9). Iako umjereno rezistentni sojevi posjeduju mehanizam rezistencije na penicilin, kliničko iskustvo je pokazalo da je penicilin još uvijek djelotvoran u liječenju infekcija izazvanih ovakvim sojevima uz izuzeće meningitisa (10). U Americi više od 40% pneumokoka pokazuje smanjenu osjetljivost na penicilin, a trećina njih su visoko rezistentni (11). U Europi se udio invazivnih pneumokoka (izoliranih iz hemokultura i likvora) smanjene osjetljivosti na penicilin kreće od 1% u Nizozemskoj do 36% u Francuskoj (12). U Hrvatskoj među invazivnim pneumokokima umjerena rezistencija iznosi 17%, a visoka 1% (12). Ako se u obzir uzmu i neinvazivni pneumokoki umjerena rezistencija iznosi 29%, a visoka 3% (13). Na penicilin umjereno rezistentni pneumokoki, još ne predstavljaju klinički problem, ali iz njih se lakše razvijaju sojevi visoko rezistentni na penicilin. Poseban problem predstavljaju sojevi koji su istodobno rezistentni i na penicilin i na makrolide. Rezistencija pneumokoka na makrolide u Hrvatskoj iznosi 27%, a među invazivnim izolatima 17% (12,13). Rezistentni pneumokoki su češće izolirani u pacijenata u dobi <4g. i >65g. (14), pa su to grupe ljudi u kojih bi cijepljenje protiv pneumokoka moglo dovesti i do smanjenja udjela rezistentnih sojeva.

Staphylococcus aureus je važan izvanbolnički i bolnički patogen. Njegova dobra osjetljivost na penicilin je bila kratkoga vijeka i već je krajem 1940-tih godina 60-80% izolata bilo rezistentno na penicilin, a ubrzo i na većinu tada raspoloživih antibiotika. Semisintetski penicilini (metecilin, kloksacilin) uvedeni u praksu 1960-tih godina pokazuju otpornost na stafilokoknu penicilinazu i dugo su vremena pokazivali visoku djelotvornost protiv stafilokoka. Prvi metecilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) sojevi su se javili početkom 1960-tih, ali su se tek 1980-tih počeli epidemijski širiti po bolnicama. U genetskoj podlozi rezistencije na metecilin je postojanje *mecA* gena koji kodira nastanak PBP2a molekule koja, za razliku od ostalih PBP molekula, nema afinitet za peniciline, ali niti jedan drugi beta-laktamski antibiotik (15). Zbog toga MRSA sojevi pokazuju rezistenciju na sve beta-laktame, a bolnički sojevi MRSA na istom genskom segmentu nose i gene za rezistenciju na druge grupe antibiotika, pa su vankomicin i linezolid često jedine mogućnosti liječenja MRSA infekcija. Udio MRSA u američkim bolnicama je veći od 50% (16), dok se u Europi kreće od <3% u sjevernim zemljama i Nizozemskoj do >40% u južnim zemljama (20%) (12). U Hrvatskoj

udio MRSA među invazivnim izolatima iznosi 37%, dok među ukupnim kliničkim izolatima iznosi 21% uz velike razlike među bolnicama (12,13). Najveći rezervoar MRSA su kronični bolesnici koji dugo borave u bolnici i često konzumiraju antibiotike. U pravilu takvi bolesnici i nakon otpusta iz bolnice ostaju kliconoše MRSA te već dugo vlada bojazan da će se MRSA proširiti i u izvanbolničkoj populaciji. Izvanbolnički MRSA (engl. „community –acquired MRSA“, CA-MRSA) se doista i pojavio u epidemijama u Americi, Kanadi i drugim dijelovima svijeta (17,18,19,20), ali nije nastao širenjem bolničkih sojeva, već je evoluirao iz meticilin-osjetljivih sojeva stafilokoka visokog patogenog potencijala (20). Karakteristika izvanbolničkog MRSA je da je rezistentan obično samo na beta-laktamske antibiotike (za razliku od multiplo rezistentnih bolničkih MRSA), te da posjeduje gen za Panton-Valentine leukocidin (PVL), što uvjetuje njegov visoki patogeni potencijal za izazivanje kožnih infekcija (20,21). I u Hrvatskoj su prisutni CA-MRSA sojevi, ali su opisani samo rijetki sporadični slučajevi (22), za sada ne još epidemije. Druga opasnost nastala pojavom MRSA epidemija u bolnicama je razvoj vankomicin-rezistentnih *Staphylococcus aureus*. Povećana uporaba vankomicina dovela je, doista, vrlo brzo do pojave vankomicin-rezistentnih enterokoka (VRE), ali u stafilokoka su se prvo pojavili sojevi s umjereno povišenim MIK-ovima za vankomicin, tzv. „vancomycin intermediate *S. aureus*“, VISA sojevi (23), a tek 2002.g. su se u Americi pojavila dva epidemiološki nepovezana vankomicin-rezistentna *Staphylococcus aureus* (VRSA) izolata (24,25). Do danas su opisana samo četiri VRSA izolata, svi su bili izolirani u Americi u dugotrajno hospitaliziranih kroničnih bolesnika, od kojih su trojica bila kolonizirana s VRE, s kojim dijele vanA gen za visoku rezistenciju na vankomicin (26). U Hrvatskoj vankomicin rezistentnih stafilokoka još nema, a i vankomicin rezistentni enterokoki se javljaju sporadično u pojedinim bolnicama (13).

Dok kod multiplo rezistentnih gram-pozitivnih bakterija strepimo da ćemo istrošiti ionako tanke rezerve potentnih antibiotika, kod gram-negativnih nefermentativnih bakterija (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) rezistenciju na najpotentnije antibiotike imipenem i meropenem već bilježimo u Hrvatskoj u postotcima od oko 10% (*Pseudomonas aeruginosa*) i 5% (*Acinetobacter baumannii*) (13). Rezistencija ovih bakterija na karbapeneme u nekim većim bolnicama iznosi i >20% (13). Rezistencija na karbapeneme u enterobakterija je za sada rijetka, a može biti uzrokovana hiperprodukcijom AmpC-cefalosporinaza u kombinaciji sa smanjenom propustljivošću stanične stijenke, smanjenim afinitetom ciljnog mjesta (PBP molekula) za karbapeneme, ili produkcijom karbapenemaza (27,28,29). Karbapenemska rezistencija u enterobakterija je često nižeg stupnja i može promaći pri rutinskom laboratorijskom testiranju (30). Rezistencija na karbapeneme u enterobakterija u Hrvatskoj nije opisana, ali udio enterobakterija rezistentnih na sve druge antibiotike osim karbapenema je, međutim, značajan i zasigurno predstavlja bitan čimbenik promocije velike uporabe karbapenema. Udio izolata iz grupe *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* spp. koji hiperproduciraju širokospektralne ampC cefalosporinaze se u Hrvatskoj kreće oko 20%. U *Klebsiella* spp. i *Escherichia coli* izolata rezistencija na sve cefalosporine i peniciline je obično uzrokovana beta-laktamazama proširenog spektra (engl. „extended spectrum beta-lactamases“, ESBL) čiju proizvodnju kodiraju geni na plazmidima koji se lako šire među sojevima iste, ali i različitih, vrsta. U američkim bolnicama udio ESBL *K. pneumoniae* izolata prelazi 50% (31) dok se u Europi udio tih sojeva kreće od <5% (Nizozemska, Skandinavija) pa do >50% (Poljska, Grčka) (12). U Hrvatskoj udio ESBL klebsijela iznosi 46% među invazivnim izolatima te 22% među ukupnim kliničkim izolatima uz velike varijacije među bolnicama (12,13). *E.coli* i *Klebsiella* spp. ne mogu razviti hiperprodukciju ampC cefalosporinaza kao enterobakteri, ali mogu preko plazmida dobiti gene i za ovaj tip rezistencije. Izolati *E.coli* s plazmidskim ampC cefalosporinazama su u Hrvatskoj opisani, ali su još uvijek rijetki i javljaju se sporadično (32).

Mehanizmi rezistencije u različitim bakterijskim vrstama su brojni i ne postoji niti jedan antibiotik na koji rezistencija još nije razvijena. Zahvaljujući brzom izmjeni generacije (prosječno 20 minuta) bakterije se, slijedeći zakone evolucije, brzo prilagođavaju okolišu u kojem žive. Velika uporaba antibiotika, stoga, neosporno doprinosi uspješnom širenju rezistentnih klonova. Studije su pokazale da su infekcije izazvane rezistentnim sojevima povezane s duljom hospitalizacijom i većim mortalitetom negoli infekcije uzrokovane osjetljivim sojevima iste vrste (33), iako eksperimenti na životinjama nisu pokazali razliku u virulenciji između osjetljivih i rezistentnih sojeva iste vrste (34). Rezistentni uzročnici zasigurno uzrokuju znatno povećanje troškova u medicini (35).

Mehanizmi kontrole razvoja i širenja rezistencije na antibiotike

1. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u vlastitoj sredini

Praćenje rezistencije lokalnih bakterija na antibiotike je neophodna polazišna točka za sve intervencije usmjerene na kontrolu razvoja i širenja rezistencije. Podaci o rezistenciji u vlastitoj sredini moraju biti osnova za osmišljavanje empirijske terapije, kako bi ona bila što uspješnija u liječenju individualnog pacijenta i ujedno učinkovita u sprječavanju širenja rezistentnih sojeva u zajednici. Uspjeh pojedinih intervencija usmjerenih na smanjenje rezistencije na antibiotike može se

mjeriti samo ako postoje podaci o razini rezistencije prije i poslije intervencije. Kako životinje mogu biti rezervoar rezistentnih mikroorganizama koji mogu uzrokovati bolest u ljudi trebalo bi rezistenciju pratiti i u veterini. Za humanu medicinu od interesa je rezistencija među bakterijama koje, kao fiziološku floru, dijelimo sa životinjama (E.coli, enterokoki) te rezistencija među bakterijama koje uzrokuju zoonoze (salmonele, kampilobakteri).

2. Praćenje potrošnje antibiotika

Potrošnja antibiotika je sigurno jedan od pokretača razvoja rezistencije na antibiotike. Otprilike 10% od ukupne potrošnje antibiotika se troši u bolnicama, dok se 90% antibiotika potroši u izvanbolničkom liječenju (13). Indikatori racionalnog propisivanja antibiotika u izvanbolničkoj sredini su veći omjer između potrošnje uskospektralnih i širokospektralnih antibiotika (36), dok je dobre indikatore za bolničku potrošnju teže jednoznačno odrediti s obzirom na različite profile pojedinih ustanova. Iako razina rezistencije u pojedinim sredinama obično korelira s njihovom potrošnjom antibiotika mogu se pojaviti i iznimke s obzirom da širenje rezistencije ovisi i o drugim čimbenicima, naročito težini i duljini boravka hospitaliziranih bolesnika te provođenju mjera spriječavanja bolničkih infekcija (33).

3. Racionalno propisivanje antibiotika

Najveća količina antibiotika se propisuje za respiratorne infekcije koje su, međutim, pretežno uzrokovane virusima. Gonzales i suradnici su pokazali u analizi 28 000 liječničkih pregleda da je preko 50% pacijenata s dijagnozom prehlade ili infekcije gornjih dišnih puteva dobilo antibiotik (37). Edukacija liječnika u izvanbolničkoj praksi treba, stoga, u prvom redu biti usmjerena na sastavljanje algoritama i smjernica za pristup dijagnostici i liječenju bolesnika s respiratornim infekcijama. Nacionalne kampanje usmjerene na promidžbu restriktivnog pristupa antimikrobnoj terapiji dovele su do redukcije u stopama rezistencije (38,39). Velikog utjecaja na potrošnju antibiotika i posljedično razvoj rezistencije na njih, ima i stav pučanstva prema uporabi antibiotika. Iako u većini europskih zemalja antibiotici nisu dostupni bez liječničkog recepta, pokazalo se da u zemljama južne i istočne Europe građani lako dolaze do antibiotika i da su skloni konzumirati antibiotike bez savjetovanja s liječnikom, dok su u zemljama sjeverne i zapadne Europe građani bolje upoznati s indikacijama za primjenu antibiotika i štetnim posljedicama prekomjerne uporabe antibiotika za pojedinca i zajednicu (40).

U bolničkoj sredini najčešće i najmasovnije područje neopravdane potrošnje antibiotika je obično kirurška profilaksa koja se često vrši neprimjerenim antibioticima i nerijetko dulje od jednog dana. Edukacija liječnika mora ići prema pravilnoj interpretaciji nalaza i kompetentnom postavljanju indikacije za primjenu antibiotika. Empirijska antibiotska terapija mora biti kontinuirano usklađivana s lokalnim nalazima rezistencije. Restrikcija uporabe antibiotika u bolnicama ponekad ne dovodi do željenog učinka. Dijelom je to stoga što je većina rezistentnih sojeva multiplo rezistentna na mnoge grupe antibiotika, pa restrikcija samo jednog ili jedne grupe antibiotika nije učinkovita (33). Velikim dijelom redukcija rezistencije u jednoj sredini ovisi o učinkovitoj kontroli širenja rezistentnih sojeva i bolničkih infekcija.

5. Kontrola širenja infekcija

U budućnosti se dosta očekuje od procjepljivanja kao metode spriječavanja i široke uporabe antibiotika i širenja na antibiotike rezistentnih bakterijskih sojeva (41). Trenutno već raspoložemo antipneumokoknim cjepivom koje se u zemljama s visokom rezistencijom pneumokoka pokazalo djelotvornim u reduciranju invazivnih infekcija uzrokovanih rezistentnim pneumokokima (42). Iako se očekuje da bi invazivni sojevi pneumokoka mogli promijeniti antigenu strukturu te da će se rezistencija širiti među nevakcinalnim sojevima, cijepljenje zasigurno predstavlja privlačnu mogućnost dugoročnijeg kontroliranja širenja infekcija negoli što se to postiže antimikrobnom terapijom. U budućnosti se očekuje primjena cjepiva i protiv drugih bakterijskih vrsta. Najdalje su otišla istraživanja na vakcinama protiv stafilokoka i enterokoka (43).

U bolničkoj sredini kontrola širenja bolničkih infekcija je jednako važna, ako ne i važnija od racionalne primjene antibiotika u borbi protiv širenja rezistencije. Smjernice o dobroj kliničkoj praksi u bolnicama su davno postavljene, ali često u užurbanom svakodnevnom radu zanemarivane. Pojava multiplorezistentnih bakterija, za koje postoje ograničene ili nikakve terapijske opcije, natjerat će zdravstvene djelatnike da se ozbiljnije pridržavaju higijenskih mjera. Novosti u smjernicama za kontrolu širenja bolničkih infekcija najviše idu u smjeru omogućavanja što bolje suradljivosti zdravstvenih djelatnika, pa je tako jedna od internacionalno najraširenijih akcija promoviranje dezinfekcije ruku alkoholnim utrljavanjem (44), što predstavlja spretniju i bržu metodu dezinfekcije ruku, koja se može češće primjenjivati negoli tradicionalno pranje ruku. Odgovornost za provođenje mjera kontrole širenja bolničkih infekcija ne leži samo na zdravstvenim djelatnicima već i na vladama

pojedinih zemalja (43), koje moraju osigurati da odjeli ne budu prenatrpani, a osoblje preopterećeno. Detektiranje kliconoštva rezistentnih bakterija i izolacija kliconoša mjere su koje bitno mogu reducirati širenje rezistentnih klonova i koje zdravstveni sistemi moraju podupirati.

6. Brza mikrobiološka dijagnostika

Brza i točna dijagnostika je ključna u redukciji nepotrebne primjene antibiotika. Nesigurna dijagnoza je glavni uzrok zlouporabe antibiotika (45). Detekcija bioloških markera (prokalcitonin, C reaktivni protein) koji omogućuju bolje razlučivanje bakterijske od virusnih infekcija sigurno doprinosi racionalnijoj uporabi antibiotika. U budućnosti se očekuje i napredak u tehnologiji i automatizaciji molekularnih metoda detekcije uzročnika, što će dovesti do brže i osjetljivije dijagnostike infektivnih bolesti (46). Razvoj brze mikrobiološke dijagnostike je bitan ne samo pri dijagnosticiranju životno ugrožavajućih infekcija, već i pri ambulantnom liječenju, gdje će pravodobno usmjeravanje terapije bitno racionalizirati primjenu antimikrobnih lijekova.

Hrvatska u borbi protiv rezistencije bakterija na antibiotike

Prvi organizirani korak u kontroliranju rezistencije na antibiotike na nacionalnoj razini Hrvatska je učinila 1996.g., kada je pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske osnovan Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH. 2003.g. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi je imenovalo Kliniku za infektivne bolesti Referentnim centrom za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike. Tijekom 10 godina rada članovi Odbora su zajedničkim radom pružili bogat izvor informacija o raširenosti rezistencije u pojedinim regijama zemlje, a uključivanjem u europske projekte pružili su međunarodnoj zajednici vrijedne podatke o situaciji u Hrvatskoj. Zajednički rad mikrobioloških laboratorija koji su uključeni u Odbor doveo je do visokog stupnja međulaboratorijske standardizacije u ispitivanju osjetljivosti na antibiotike, što još uvijek nije postignuto u većini europskih zemalja. Kontinuirana edukacija i vanjska kontrola izvođenja testova osjetljivosti čine rezultate praćenja rezistencije kvalitetnima i vjerodostojnima. Od 2001.g. Hrvatska sudjeluje u European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), a od samog osnutka 2001.g. i u European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). U sklopu sudjelovanja u ESAC projektu u Hrvatskoj su postali dostupni podaci bolničke i izvanbolničke potrošnje pojedinih klasa antibiotika izražene u definiranim dnevnim dozama na tisuću stanovnika dnevno (DDD/TID), što predstavlja bolji uvid u stvarnu potrošnju antibiotika negoli podaci o potrošnji antibiotika izraženi prema cijeni koštanja, koji su do tada jedini bili dostupni hrvatskoj medicinskoj javnosti. Odbor se 2002.g. rado odazvao pozivu da se pridruži internacionalnoj organizaciji The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) te je u okviru Odbora osnovan APUA Croatia chapter.

Jednom kada u zemlji postoje vjerodostojni podaci o razini rezistencije i potrošnji antibiotika slijedeći korak je sustavno djelovati na racionalizaciju primjene antibiotika. Iako su u Hrvatskoj postojale brojne inicijative i organizirani mnogi stručno-znanstveni skupovi i tečajevi na temu racionalne primjene antibiotika nije postojao jedinstveni nacionalni stav prema primjeni antibiotika. Na inicijativu Referentnog centra za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike, a u skladu s rezolucijom Vijeća Europske Unije (4) pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi RH osnovana je 2006.g. interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA). Ovo intersekcijsko koordinacijsko tijelo (engl. „intersectorial coordination mechanism“, ICM) ima zadatak nadgledati i koordinirati različite akcije koje za cilj imaju kontroliranje širenja otpornosti bakterija na antibiotike te pružati savjete i izvještavati Ministarstvo zdravstva o akcijama koje se poduzimaju sa ciljem ograničenja rezistencije bakterija na antibiotike. Jedna od bitnih zadaća ISKRA-e bit će stvaranje i implementacija smjernica o racionalnoj primjeni antibiotika. S tom inicijativom se započelo u 2006.g. te su stvorene radne grupe za pisanje smjernica o terapiji grlobolje, terapiji uroinfekcija te kontroli širenja MRSA i kirurškoj profilaksi. Osnovna načela pri pisanju nacionalnih smjernica moraju biti autorska zastupljenost svih zainteresiranih struka, zasnivanje na dokazanim činjenicama (engl. „evidence based medicine“) te provodljivost u praksi (47). Paralelno s edukacijom liječnika mora ići i edukacija građana, što je za sada u Hrvatskoj uvelike zapostavljeno, ali postoje inicijative koje bi u budućnosti mogle dovesti do bolje informiranosti hrvatskog pučanstva.

Kontrola bolničkih infekcija u Hrvatskoj već ima dužu tradiciju koja se odražava u reguliranoj strukturi unutar zdravstvenog sistema. Svaka zdravstvena ustanova u Hrvatskoj ima Povjerenstvo za bolničke infekcije koje je odgovorno za organizaciju kontrole bolničkih infekcija u svojoj ustanovi te tim za bolničke infekcije koji se svakodnevno bavi praćenjem i nadzorom nad bolničkim infekcijama (48). Pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi djeluje Povjerenstvo za bolničke infekcije, a na Kliničkom bolničkom centru Zagreb osnovan je Referentni centar za bolničke infekcije. Donošenje nacionalnih smjernica o kontroli bolničkih infekcija i osiguravanje uvjeta rada, koji omogućuju zdravstvenim djelatnicima pridržavanje napatka, su ključni za učinkovito sprječavanje širenja infekcija, što će sigurno dovesti do manje uporabe 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 kontroliranja. 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.

Zahvalnica

Zahvaljujem se svim članovima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske koji svojim predanim radom i velikom zainteresiranošću za problematiku rezistencije na antibiotike omogućuju kontinuiranu informiranost medicinske javnosti o stopama rezistencije u Hrvatskoj. Zahvaljujem se Teri Tambić, tajnici AMZH, na inicijativi i pružanju svesrdne potpore u provođenju programa praćenja rezistencije u Hrvatskoj.

Zahvaljujem se Jaapu Kootu i svim članovima njegovog konzultantskog tima koji nam, u sklopu MATRA projekta Nizozemske vlade i Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH, pružaju pomoć u boljem strukturiranju i provođenju mjera kontrole širenja rezistencije.

Popis literature

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, 6th 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, et al. 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, et al. 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
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
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, et al. 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, Tambic Andrasevic 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: 695-699.
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 et al. 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, et al. 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, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998;280:1233-7.
32. Giakkoupi P, Tambic-Andrasevic A, Vourli S, Skrlin J, Sestan-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, et al. 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. Larissa Grigoryan, Flora M. Haijjer-Ruskamp, Johannes G.M. Burgerhof, Reli Mechtler, Reginald Deschepper, Arjana Tambic-Andrasevic, et al. Self-medication with Antimicrobial Drugs in Europe. Emerg Inf Dis 2006;12:452-9.
41. Waldvogel FA. Infectious Diseases in the 21st 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, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Lancet 2000;356:1307-12.
45. Fischer JE, Harbarth S, Agthe AG, et al. 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
48. Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija. Narodne novine 2002;93:3905-11.

Kontakt adresa:

Doc.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević, dr.med.

Klinika za infektivne bolesti «Dr. F. Mihaljević»
Mirogojska c. 8, 10000 Zagreb
tel. +385 1 46 03 282 fax. +385 1 46 03 280
e-mail: arjana.tambic@bfm.hr