



Pregled kretanja otpornosti značajnih izvanbolničkih bakterijskih patogena te ambulantna potrošnja antibiotika u Međimurju

Marina Payerl-Pal

Zavod za javno zdravstvo Međimurske županije

Sažetak

Rezistencija bakterija na antibiotike je dobro prepoznat problem koji prijeti sigurnosti pacijenata u bolničkim sustavima, ali i javnom zdravstvu.

Mikrobiološki laboratorij Zavoda za javno zdravstvo Međimurske županije sustavno prati bakterijsku rezistenciju i potrošnju antibiotika u Međimurju.

Za praćenje podataka o osjetljivosti bakterija na antibiotike koristi WHONET program. Za praćenje potrošnje antibiotika koristi ABC kalkulator (verzija 3.1 prilagođen za hrvatsko tržište). U skladu s ATK klasifikacijom lijekova prati se i analizira skupina J01-antimikrobni lijekovi za sistemnu primjenu. Izvor podataka o potrošnji antibiotika su podaci o veleprodaji antibiotika u Hrvatskoj. Podaci o potrošnji antibiotika izražavaju se u definiranim dnevnim dozama na tisuću stanovnika po danu (DDD/TID).

Analizom bakterijske rezistencije izolata u Međimurju uočavaju se određene specifičnosti u odnosu na ostala područja u Hrvatskoj. Kretanje rezistencije *S. pyogenes* na makrolide i klindamicin značajno odskae od hrvatskog prosjeka. Isto zapažanje uočava se i kod *S. pneumoniae* i njegovu osjetljivost na makrolide.

S. aureus otporan na oksacilin (MRSA) zastupljen je s manjim udjelom u ukupnom broju svih izolata *S. aureus* od prosjeka Hrvatske i uglavnom se radi o bolničkim fenotipovima MRSA, koji su ujedno i multiplerezistentni.

E. coli kao najčešći bakterijski izolat u laboratoriju kroz godine pokazuje visoku rezistenciju na amoksicilin, trend porasta rezistencije na kotrimoksazol, nizak udio ESBL sojeva te lagani trend porasta na kinolone. Usprkos potrošnji uroantiseptika nitrofurantoina ne uočava se promjena u osjetljivosti *E. coli* na njega.

U praćenom periodu od osam godina izvanbolnička potrošnja antibiotika u Međimurju sudjeluje u ukupnoj potrošnji s visokim udjelom od 93,7% do 95,7% ukupne potrošnja antibiotika. Potrošnja beta laktamske skupine antibiotika (penicilini J01C i cefalosporini J01D) je dominantna i sudjeluje sa preko 70% u ukupnoj potrošnji antibiotika. Skupina J01F (makrolid-linkozamid) bilježi porast tijekom prve četiri godine praćenja te se zadnje četiri godine kreće od 2,4 do 2,7 TID-a i do sada s najvišim relativnim udjelom u potrošnji antibiotika od 13,6%.

U ambulantnoj potrošnji antibiotika uočavaju se odstupanja u potrošnji ovisno o sezoni. Iako se prati lagani silazni trend u ambulantnoj potrošnji antibiotika u Međimurju zadnjih osam godina, upotreba antibiotika je još uvijek neopravdano visoka.

U cilju smanjenja ambulantne potrošnje antibiotika neophodna je edukacija različitih ciljnih skupina, javnosti i liječnika koji propisuju antibiotika.

Ključne riječi: Ambulantna potrošnja antibiotika, otpornost bakterija na antibiotike

Otkriće antibiotika i njihovo uvođenje u kliničku praksu četrdesetih godina prošlog stoljeća jedan je od najznačajnijih događaja u medicinskoj prošlosti. Vrlo brzo njihovi učinci odrazili su se na smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Uspješno se liječe zarazne bolesti, rijeđe su komplikacije kirurških zahvata kao i komplikacije koje se javljaju tijekom imunosupresivne terapije (1,2,3,4).

Međutim, danas je razistencija bakterija na antibiotike izražen i vrlo dobro prepoznat problem koji prijeti sigurnosti pacijenata u bolničkim sustavima, ali i javnom zdravstvu (5). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji antimikrobna rezistencija je jedna od tri najveće prijetnje za ljudsko zdravlje (6). Koliko god bili složeni razlozi i priroda antibiotske rezistencije, suština je jednostavna, odnosno što se više troše, brže se gube (7). Zlouporaba, prevelika i nepotrebna uporaba kao i nedovoljna informiranost bolesnika i educiranost liječnika razlozi su povećanju rezistencije bakterija na antibiotike. Prekomjerna i kriva upotreba antibiotika promovira rezistenciju te time u mnogim, ponekad životno važnim situacijama, dovodi u pitanje uspješnost liječenja (8,9,10).

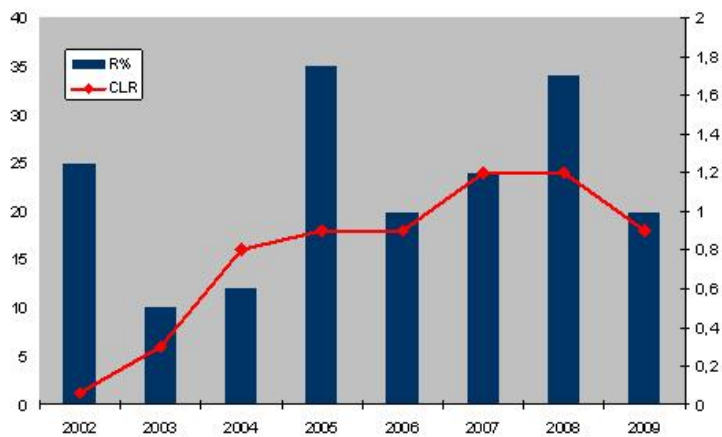
Za objektivnu procjenu kretanja rezistencije neophodno je praćenje rezistencije bakterija na antibiotike koje je u Hrvatskoj sustavno započelo 1996. godine osnutkom Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj (Odbor) pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Praćenje potrošnje antibiotika započelo je priključivanjem Odbora u rad europskog projekta o praćenju potrošnje antibiotika - European Antibiotic Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) 2001. godine. Mikrobiološki laboratorij ZZJZ Međimurske županije uključen je u rad Odbora od njegova osnutka te se od tada sustavno i redovito prati i bakterijska rezistencija i potrošnja antibiotika u Međimurju. Podaci o osjetljivosti bakterija na antibiotike u Mikrobiološkom laboratoriju ZZJZ Međimurske županije redovito se unose u program WHONET (informacijski sistem Svjetske zdravstvene organizacije za praćenje bakterijske rezistencije). Za praćenje potrošnje antibiotika koristimo ABC kalkulator (verzija 3.1 prilagođen za hrvatsko tržište, National Center for Antimicrobials and Infection Control, Statens Serum Institut Copenhagen, Denmark), koji podatke o broju potrošenih paketića, ampula, bočica automatski preračunava u broj definiranih dnevnih doza (DDD).

Podaci o osjetljivosti bakterija na antibiotike po regijama Hrvatske i laboratorijima koji sudjeluju u praćenju objedinjeni su u publikaciji «Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u republici Hrvatskoj», koja izlazi redovito jednom godišnje od 1997.godine. U Publikaciji se objavljuju i podaci o potrošnji antibiotika, ukupno te odvojeno za ambulantu i bolničku potrošnju za Hrvatsku (11).

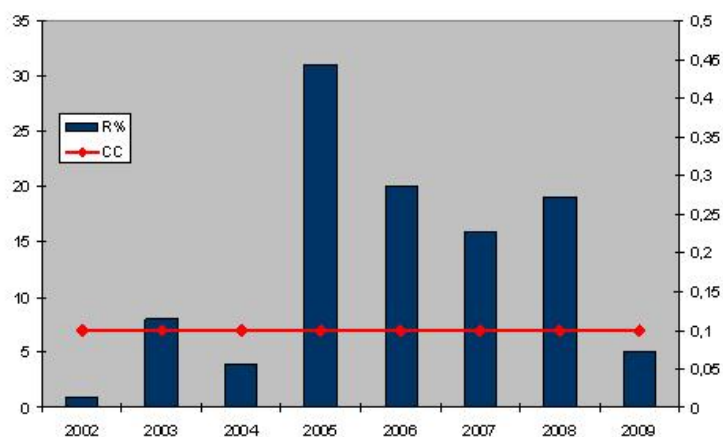
Za dobru analizu potrošnje, preduvjet su pouzdani podaci o potrošnji antibiotika koji se moraju prikupiti, analizirati i prezentirati na standardizirani način (12).

U skladu s Anatomsko-Terapijsko-Kemijskom klasifikacijom lijekova (ATK klasifikacija) analizira se skupina J01 - antimikrobni lijekovi za sistemnu primjenu. Podaci o potrošnji prikupljaju se na 5. razini ATK/DDD klasifikacije (tvornički naziv lijeka). Kao jedinica mjere potrošnje lijekova koristi se definirana dnevna doza (DDD), koja predstavlja prosječnu dozu održavanja lijeka pri njegovoj glavnoj indikaciji u odrasla bolesnika. U ambulantnoj potrošnji jedinica mjere potrošnje je definirana dnevna doza na 1000 stanovnika po danu (TID- thousands inhabitants daily), što govori koliki dio populacije u određenom području dnevno dobiva neki lijek. Izvor podataka o potrošnji antibiotika su podaci o veleprodaji antibiotika u Hrvatskoj.

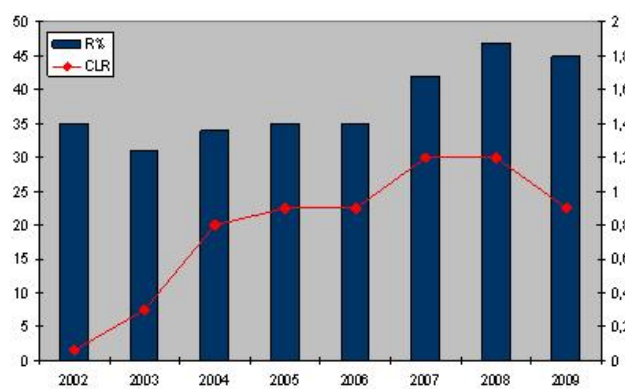
Rezultati:



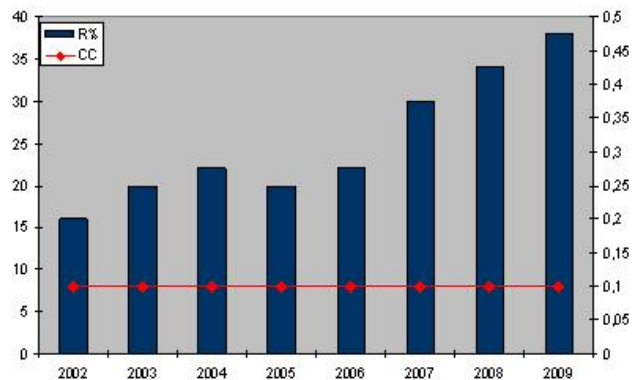
Slika 1. Otpornost *S. pyogenes* na makrolide i potrošnja makrolida u Međimurju



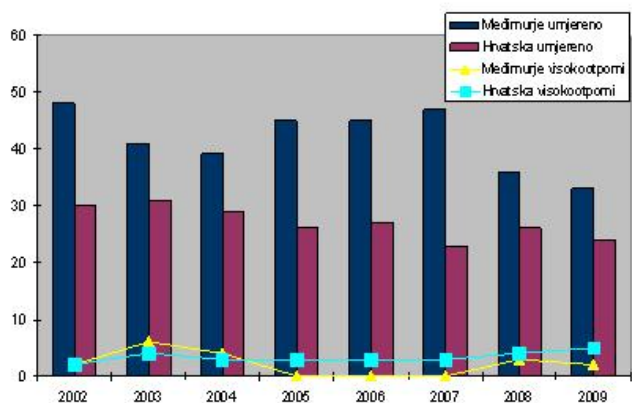
Slika 2 Otpornost *S. pyogenes* na klindamicin i potrošnja klindamicina u Međimurju



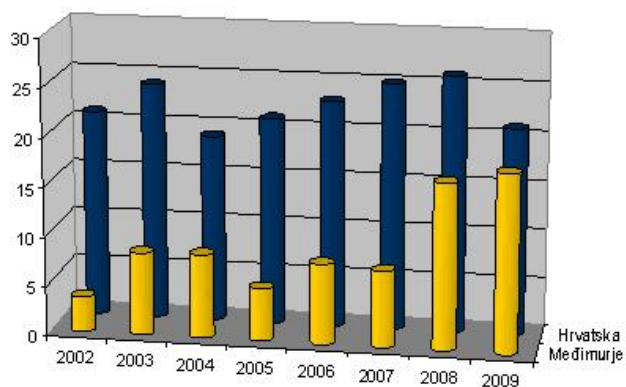
Slika 3 Otpornost *S. pneumoniae* na klaritromicin (makrolid) i potrošnja makrolida u Međimurju



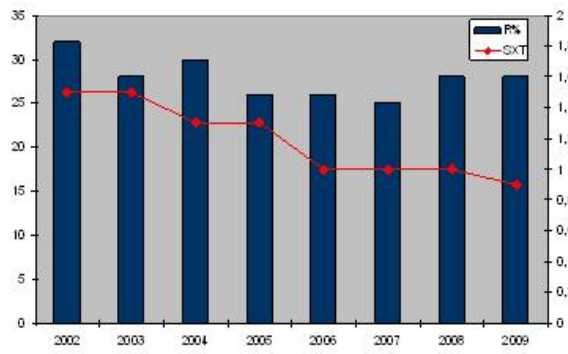
Slika 4 Otpornost *S. pneumoniae* na klindamicin i potrošnja klindamicina u Međimurju



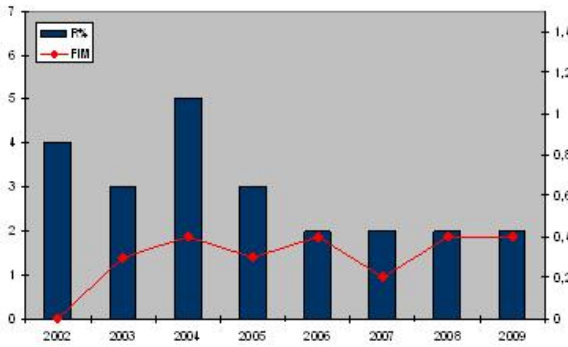
Slika 5 Odnos kretanja umjereno i visokootpornih *S. pneumoniae* na penicilin u Međimurju i Hrvatskoj



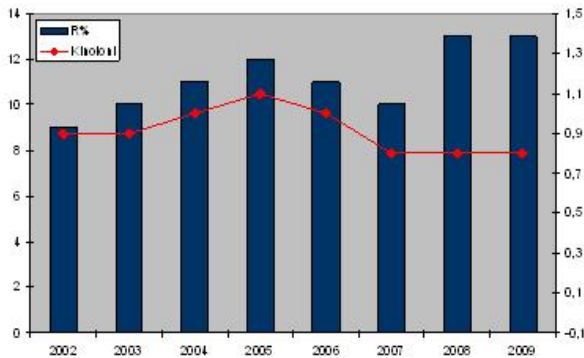
Slika 6 Udio meticilin rezistentnih *S. aureus* (MRSA) među izolatima *S. aureusa*



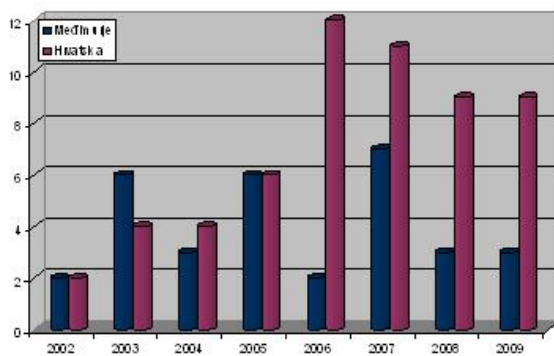
Slika 7 Otpornost *E. coli* na kotrimoksazol i potrošnja kotrimoksazola u Međimurju



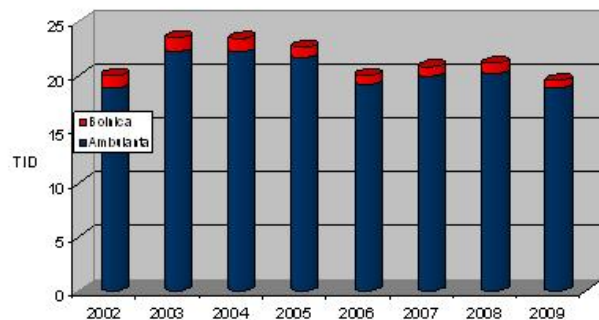
Slika 8 Otpornost *E. coli* na nitrofurantoin i potrošnja nitrofurantoina u Međimurju



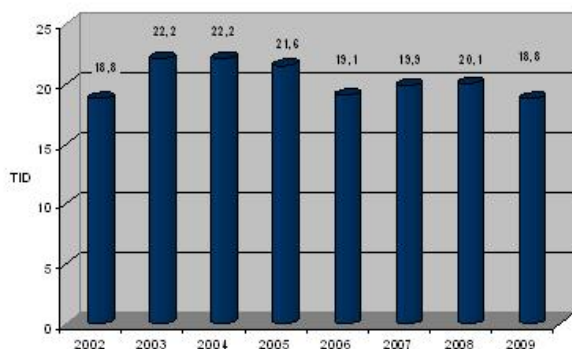
Slika 9 Otpornost *E. coli* na kinolone i potrošnja kinolona u Međimurju



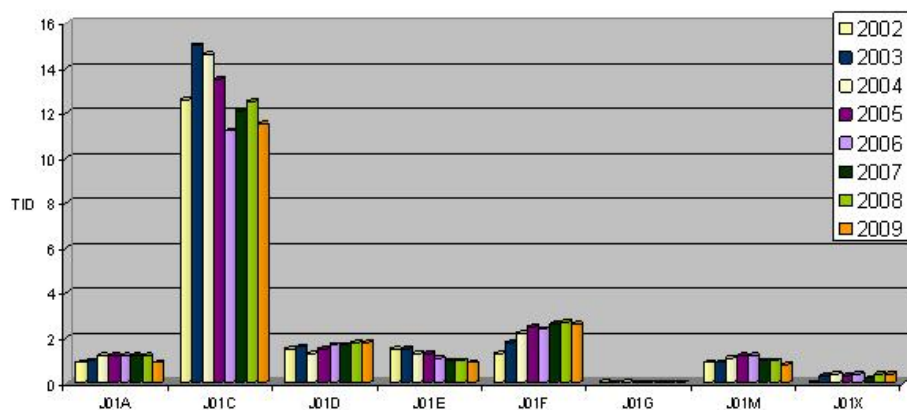
Slika 10 Otpornost *Salmonellae spp.* na ampicilin u Međimurju i Hrvatskoj



Slika 11 Ukupna potrošnja antibiotika u Međimurju izražena u TID



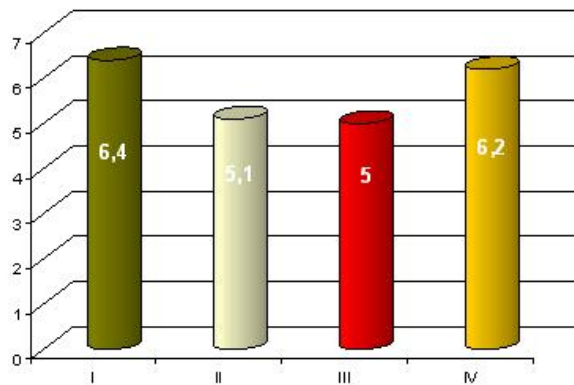
Slika 12 Ambulantna potrošnja antibiotika u Međimurju izražena u TID



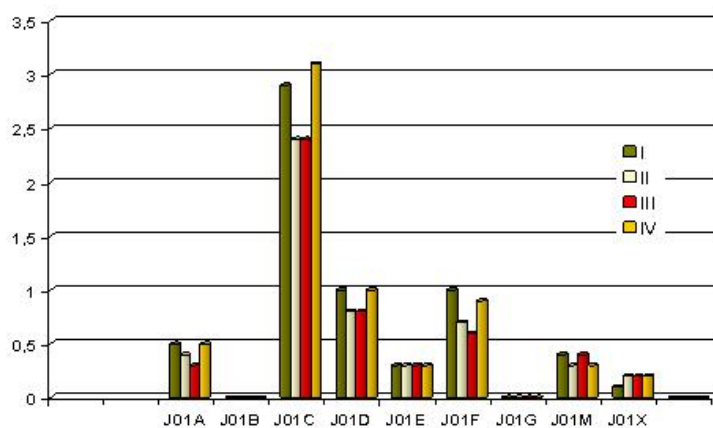
Slika 13 Ambulantna potrošnja antibiotika po klasama u Međimurju

ATK KLASIFIKACIJA ANTIBIOTIKA:

- J01A** – TETRACIKLINI
- J01B** – AMFENIKOLI
- J01C** – β LAKTAMI – PENICILINI
- J01D** – β LAKTAMI – CEFALOSPORINI
- J01E** – SULFONAMIDI I TRIMETOPRIM
- J01F** – MAKROLIDI, LINKOZAMIDI I STREPTOGRAMIN /
- J01G** – AMINOGLIKOZIDI
- J01M** – KINOLONI
- J01X** – OSTALI (GLIKOPEPTIDI, POLIMIKSIN, METRONIDAZOL, NITROFURANTOIN)



Slika 14 Ambulantna potrošnja antibiotika po kvartalima u 2008. u Međimurju



Slika 15. Ambulantna potrošnja antibiotika po klasama i po kvartalima u 2008. u Međimurju

	Makrolidi		Klindamicin	
	Međimurje	Hrvatska	Međimurje	Hrvatska
2002	25	11	1	3
2003	10	16	8	9
2004	12	14	4	8
2005	35	15	31	9
2006	20	11	20	8
2007	24	11	16	8
2008	34	13	19	7
2009	20	13	5	7

Tablica 1. Otpornost *S. pyogenes* na makrolide i klindamicin u%

	Makrolidi		Klindamicin	
	Međimurje	Hrvatska	Međimurje	Hrvatska
2002	35	28	16	19
2003	31	30	20	21
2004	34	27	22	24
2005	35	27	20	22
2006	35	31	22	26
2007	42	34	30	29
2008	47	40	34	34
2009	45	40	38	34

Tablica 2. Otpornost *S. pneumoniae* na makrolide i klindamicin u%

Rasprava:

Analizirajući podatke o kretanju bakterijske rezistencije izolata u Međimurju uočavaju se određene specifičnosti u odnosu na ostala područja u Hrvatskoj i to osobito kod izvanbolničkih patogena. Tako kretanje rezistencije *S. pyogenes* (betahemolitičkog

streptokoka serološke grupe A) na makrolide značajno odskoče u Međimurju u odnosu na hrvatski prosjek (Slika 1). Otpornost na klindamicin u Međimurju je daleko iznad prosjeka za Hrvatsku (slika 2). U 2005. i 2006. otpornost *S. pyogenes* na makrolide i klindamicin bila je približno ista, što ukazuje na kretanje otpornih sojeva streptokoka kod kojih prisutnost *erm* gena uvjetuje promjenu ciljnog mjesta, kao mehanizma rezistencije.

Ista zapažanja prati i *S. pneumoniae*, kod kojeg je rezistencija na makrolide također značajno viša u Međimurju u odnosu na prosjek Hrvatske (Slika 3). Otpornost *S. pneumoniae* na klindamicin kontinuirano raste od 2005. godine, uz istovremeno jednoličnu potrošnju klindamicina od 0,1 TID-a u svim praćenim godinama (slika 4). Istovremeno visokootporni sojevi pneumokoka na penicilin zastupljeni su sa sličnim udjelom kao i u Hrvatskoj (od 0 do 3 % ovisi o godini), ali udio umjerenootpornih se kreće oko 40%, što je daleko više od prosjeka Hrvatske (Slika 5). To je populacija pneumokoka iz koje se tijekom vremena regrutiraju visokootporni sojevi, tako da je to brojka koju treba iznimno uzvažavati i pomno pratiti.

Međimurje je još uvijek sredina s relativno niskom incidencijom *S. aureusa* otpornih na oksacilin (MRSA sojevi) (slika 6). Radi se većinom o bolničkom fenotipu metilicilin rezistentnog stafilokoka, kojeg karakterizira višestruka otpornost, odnosno otpornost na mnoge, različite klase antibiotika. Zadnjih godina udio MRSA raste s obzirom na aktivni probir koji se provodi prilikom hospitalizacije bolesnika prema Postupniku za MRSA-u u ŽB Čakovec. To ujedno ne odražava i povećani broj invazivnih infekcija uzrokovanih MRSA-om, koje su i dalje vrlo sporadično zastupljene u hospitaliziranih bolesnika.

E. coli je daleko najčešći bakterijski izolat u izvanbolničkoj i bolničkoj sredini. Urinarne infekcije su najčešće bakterijske infekcije u izvanbolničkim sredinama za koje se propisuju antibiotici, stoga nam je od osobitog značaja pratiti *E. coli* i njenu osjetljivost na antibiotike, osobito uroantiseptike (nitrofurantoin, ko-trimoksazol, norfloksacin). Uz trajno visoku rezistenciju na amoksisilin (oko 50%) kroz godine, otpornost na 1. i 2. generaciju cefalosporina je niska. Udio sojeva koje luče beta laktamaze proširenog spektra (ESBL) *E. coli* u Međimurju kroz praćeno razdoblje je nizak (ispod 1%). Ističe se rezistencija na ko-trimoksazol koja se kreće između 25% i 28%, što je iznad visine prosjeka Hrvatske (kreće se oko 25%) (slika 7). Posebno se ističe niska rezistencija na nitrofurantoin *E. coli* kroz čitav period praćenja (2%) (slika 8), što je odlika i na nivou Hrvatske. Iako se bilježi lagani pad u potrošnji kinolona, uočava se blagi, ali kontinuirani porast otpornosti *E. coli* na kinolone (slika 9).

Kod salmonela, kao izvanbolničkih patogena se ne uočavaju značajnije promjene u osjetljivosti. Najviša stopa rezistencije bilježi se na ampicilin (od 2 do 7 %), što je niže od kretanja otpornosti na nivou Hrvatske (2-12%) (slika 10). Iako je zabilježena rezistencija na nalidiksičnu kiselinu od 1%, kao prediktora rezistencije na kinolone, rezistencija na kinolone i dalje nije zabilježena ni u Međimurju niti u Hrvatskoj.

Međimurje je sredina u kojoj je potrošnja antibiotika niža od potrošnje antibiotika u većini drugih područja Hrvatske. Izvanbolnička potrošnja antibiotika u Međimurju sudjeluje u ukupnoj potrošnji s udjelom od 93,7% do 95,7% ukupne potrošnje antibiotika. Na bolničku potrošnju otpada mnogo manje, od 4 do 6% ukupne potrošnje antibiotika (slika 11). Ambulantna potrošnja iznosi 18,8 TID-a u 2002. godini, koja je zabilježena i 2009. godine. Najviša potrošnja zabilježena je 2002. i 2003. godine kada je iznosila 22,2 TID-a (slika 12).

Potrošnja beta laktamske skupine antibiotika (penicilini J01C i cefalosporini J01D) je dominantna i sudjeluje sa preko 70% u ukupnoj potrošnji antibiotika. Potrošnja tetraciklina (J01A) je kroz godine podjednaka i kreće se u potrošnji s udjelom oko 6%. Pad se bilježi u 2009. godini ispod 1 TID-a i udjela u ukupnoj potrošnji ispod 5%. Druga skupina antibiotika kod koje je zamijećen pad i to kontinuirani je skupina J01E (ko-trimoksazol), čija potrošnja u zadnjoj godini iznosi 0,9 TID-a i sudjeluje u ukupnoj potrošnji s 4,5% udjela. Skupina J01F (makrolid-linkozamid) bilježi porast tijekom prve četiri godine praćenja te se zadnje četiri godine kreće od 2,4 do 2,7 TID-a i do sada najvišim relativnim udjelom u potrošnji antibiotika od 13,6% Klasa aminoglikozida (J01G) godinama je najniže zastupljena u izvanbolničkoj potrošnji antibiotika (manje od 0,01%). Potrošnja kinolona (J01M) od 2006. godine pokazuje tendenciju laganog pada u potrošnju (od 1,2 do 0,8 TID), odnosno relativni udio od 6,1 do 4,2% u ukupnoj ambulantnoj potrošnji antibiotika. U skupini J01X, kod koje se u ambulantnoj potrošnji prati nitrofurantoin, bilježi njegov kontinuirani porast u potrošnji (izuzetak je 2007. zbog nedostatka tog uroantiseptika na tržištu).

U ambulantnoj potrošnji antibiotika uočavaju se odstupanja u potrošnji ovisno o sezoni. U prvom i zadnjem kvartalu godine potrošnja je veća u odnosu na drugi i treći kvartal (slika 14). Posebno se uočava veća potrošnja klase J01A (tetraciklini), J01C (penicilini), J01D (cefalosporini), a naročito u skupini J01F (makrolid-linkozamid) (slika 15).

Zaključak:

Usprkos zamjećenom laganom trendu u opadanju ambulantne potrošnje antibiotika u Međimurju zadnjih osam godina, upotreba antibiotika je još uvijek neopravdano visoka. Čini više od 95% ukupne potrošnje antibiotika u Međimurju. To je razlog koji nameće potrebu za planskim i kontinuiranim radom s odabranim ciljnim skupinama, kako bi se postigao značajan pomak u smanjenju potrošnje antibiotika.

Prema podacima iz literature najčešće se antibiotici propisuju za liječenje respiratornih infekcija, koje su većinom virusnog podrijetla. Iako su urinarne infekcije najčešće bakterijske infekcije u ambulantnoj praksi, upotreba antibiotika je prečesto neprimjerena, odnosno za njeno liječenje primjenjuju se predugi terapijski režimi.

Za opravdano i nužno smanjenje ambulantne potrošnje antibiotika neophodno je provođenje edukacijskih intervencija koje bi bile usmjerene na različite ciljne skupine, javnosti i liječnike koji propisuju antibiotika, ali i dječju populaciju koja se na vrijeme i na primjeren način mora upoznati s pravilnim pristupom infekcijama.

Neka od mjera koje promovira Europski centar za kontrolu bolesti (ECDC) u okviru svoje kampanje povodom Dana svjesnosti o antibioticima već provodimo u Međimurju: distribucija letaka o primjeni antibiotika, organizacija predavanja za liječnike s temom rezistencija bakterijskih izolata, potrošnja antibiotika, objavljivanje tekstova u javnim medijima s tom tematikom i sl..

Također, odabir i primjena antibiotika prema ISKRA Nacionalnim smjernicama za grlobolju i urinarne infekcije tome može značajno pridonijeti, a liječniku-ordinarijusu dati još dodatnu potrebnu sigurnost u donošenju pravilne odluke o antibiotskom liječenju.

Namjera je onog koji propisuje antibiotik učiniti dobro pacijentu i eradicirati mikroorganizam. Za to je potrebno poznavanje epidemiologije infekcije, osjetljivosti mikroorganizma s uvidom u kretanje lokalne rezistencije bakterija na antibiotike. Stoga je praćenje bakterijske rezistencije i potrošnje antibiotika u određenoj sredini imperativ koji se mora provoditi.

U primjeni antibiotskog liječenja možemo se osloniti samo na postojeće antibiotika, koje moramo koristiti mudro i racionalno, ako želimo sačuvati njihovu učinkovitost i za budućnost.

Literatura

1. Tambić Andrašević A. .Prevelika uporaba antibiotika-bakterije uzvraćaju udarac, Acta Med Croatica, 2004;58:245-250.
2. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. Clin Infect Dis 2003;36(Suppl 1):S11-23
3. Finch R.G. Antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 1998; 42:125-127
4. Tambić-Andrašević A. Kontrola rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj. Infektološki glasnik 2009;29:4,145-150
5. Kristinsson K.G., Monnet D.L. Increasing multidrug resistance and limited treatment options: situations and initiatives in Europe, Eurosurveillance 2008,13 (47) Dostupno na: www.eurosurveillance.org
6. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance, 2001. Dostupno na : http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf
7. Burke JP. Antibiotic resistance – Squeezing the Balloon. JAMA 1998; 280: 1270-1271.
8. European Centre for Diseases Prevention and Control and European Medicines Agency Technical Report. The bacterial challenge: time to react, 2009. www.ecdc.europa.eu i www.emea.europa.eu
9. Finch R. Sharland M. 18 November and beyond: observations on the EU Antibiotic Awareness Day, J. Antimicrob Chemother 2009;63:633-635.
10. Akkerman A.E, Kuyvenhoven M.K, Wouden J.C, Verheij T.J.M. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practise, J. Antimicrob Chemother 2005;56, 930-936
11. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Kolegij javnog zdravstva, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Osjetljivost bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj 1998., 1999., 2000., 2001., 2002., 2003., 2004., 2005., 2006., 2007., 2008.
12. Vlahović-Palčevski V. Važnost praćenja potrošnje antimikrobnih lijekova. Medicus 2000;9: 155-8.

Kontakt:

Marina Payerl-Pal, dr.med., spec.medicine mikrobiologije i parazitologije

Djelatnost mikrobiološki laboratorij

Zavod za javno zdravstvo Međimurske županije

I.G.Kovačića 1e, 40 000 Čakovec

Tel. 040 310 336; fax 040 310 338

e-mail: marina.payerl-pal@zziz-ck.hr