

Uvodnik/Leading article

## EVROPSKI DAN ANTIBIOTIKOV

18. novembra 2008 Evropa prvokrat obeležuje Evropski dan ozaveščanja o antibiotikih (angl. European Antibiotic Awareness Day). Datum bo postal tradicionalen. Nastal je na evropsko pobudo na področju zdravstva. Cilj evropskega dneva antibiotikov je povečati ozaveščenost prebivalstva o tveganjih, ki so povezani z nesmotrno rabo antibiotikov, in izboljšati njihovo preudarno jemanje. Namenjen je zdravstvenim delavcem (to je zdravnikom, sestram, farmacevtom) in splošni javnosti, posebno staršem in prosvetnim delavcem. Zakaj smo izbrali omenjeni dan? Pretirano in nepravilno predpisovanje antibiotikov vodi do razvoja odpornih bakterij in drugih mikroorganizmov. Če ne bomo resno pristopili k smotrni rabi in bomo predpisovali antibiotike kot dosedaj, se bomo vrnili v predantibiotsko obdobje, kar pomeni, da bodo bolniki lahko umirali zaradi enostavnih okužb. Vsakdo od nas tako zdravstveni delavci, ki predpisujejo antibiotike, kot prejemniki, to so bolniki, ki jemljejo zdravila, so odgovorni, da antibiotiki ostanejo učinkoviti sedaj in še za prihodnje generacije. Na tej osnovi je pomembno, da obvestimo ljudi, kdaj je smiselno jemati antibiotike in kako jih jemati odgovorno. Za razliko od drugih zdravil nepravilna raba antibiotikov ni pomembna le za bolnika, ki jemlje zdravilo, ampak za vse, ki prihajajo v stik z bolnikom. Evropski center za nadzor bolezni je sprožil aktivnosti ob evropskem dnevu ozaveščenosti o antibiotikih in podpira vse države Evropske skupnosti pri odgovorni rabi antibiotikov.<sup>1</sup> Bakterijsko odpornost proti antibiotikom delimo na naravno (intrinzično) in pridobljeno. Pridobljena odpornost bakterij proti antibiotikom je lahko posledica mutacije kromosomskega ali plazmidnega gena bakterije, pridobitve nove genetske informacije s prenosom genetskega materiala iz druge bakterije iste ali druge vrste. Bakterije se lahko delijo vsakih 20–30 minut. Spontane mutacije se normalno pojavijo med pomnoževanjem DNA. Široka uporaba antibiotikov v bolnišnicah in zunaj njih poveča selekcijski pritisk in omogoči pojav odpornih bakterij v teh okoljih. Odpornost je neizbežna posledica rabe protimikrobnih učinkovin v humani medicini, veterini in poljedelstvu. Ključni dejavniki za razvoj so celokupna raba antibiotikov, struktura rabe, režim predpisovanja, ki vključuje višino odmerka, trajanje zdravljenja, način dajanja (parenteralno, oralno, topično), pogostnost križnih okužb z odpornimi mikrobi, navade prebivalstva in socialni pogoji. Celokupna raba antibiotikov se razlikuje od države od države. V letu 2006 je bila med 35 državami najvišja v Grčiji (celokupna raba 32,4 DDD/1000 prebivalcev na dan) in najnižja v Ruski federaciji (9,58 DDD/1000 prebivalcev/dan), kar pomeni, da 0,9–3 % prebivalstva vsak dan prejema antibiotik.<sup>2</sup> Poraba v ZDA je v povprečju višja kot v Evropi. V letu 2004 so imele samo tri evropske države višjo porabo kot ZDA.

V Sloveniji je bila ambulantna poraba v letu 2006 14,7 DDD/1000 prebivalcev/dan in v letu 2007 16,0 DDD/1000 prebivalcev/dan. Države, ki imajo večjo porabo, imajo višjo odpornost bakterij, ki povzročajo okužbe v domačem okolju. Struktura predpisanih antibiotikov se prav tako razlikuje po državah. Baquero in sod. so ugotovili povezavo med naraščajočo porabo aminopenicilinov in pojavom na penicilin odpornih pneumokokov v različnih regijah v Španiji.<sup>3</sup> V državah z visoko porabo betalaktamskih antibiotikov in cefalosporinov opažajo višjo odpornost pneumokoka na penicilin.<sup>4</sup> V državah z visoko rabo ozkospektralnih penicilinov pa je prevalenca pneumokokov proti penicilinu nižja. Odpornost pneumokokov in piogenih streptokokov proti makrolidom je narasla v številnih državah vzporedno z naraščanjem rabe makrolidov. Nedavno objavljena raziskava H. Goossensa in sod., je pokazala, da je raba makrolidov najpomembnejši posamezni dejavnik za pojav odpornosti bakterij na makrolide.<sup>5</sup> Dolgodelujoči makrolidi so bolj naklonjeni k razvoju odpornosti na makrolide kot kratkodelujoči. Odpornosti *Escherichia coli* na ciprofloksacin narašča v številnih državah. Višja je pri odraslih in pri sevih, ki so jih osamili v bolnišnicah. Obstaja značilna povezava med rabo kinolonov in pogostnostjo odpornosti pri enterobakterijah. Z uvedbo zdravljenja nezapletnih okužb spodnjih sečil z nitrofurantoinom bi lahko zmanjšali porabo kinolonov, kar bi lahko ugodno vplivalo na odpornost enterobakterij na kinolone. V praksi se moramo izogibati rabi antibiotikov, ki so bolj naklonjeni k razvoju odpornosti. Taki antibiotiki so rifampicin, fucidinska kislina, kinoloni, cefalosporin 3. generacije, novejši makrolidi. Uporaba slabo učinkovitih antibiotikov ali neustrezna višina in število odmerkov, podaljšano trajanje zdravljenja povečajo možnost selekcije odpornih mutant. Farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti antibiotikov vplivajo na razvoj odpornosti bakterij, ki povzročajo okužbo ali so del normalne flore. Več raziskav na živalih in in vitro kažejo, da lahko značilno znižamo pojav odpornih subpopulacij bakterij pri zdravljenju s kinoloni in aminoglikozidi, če je razmerje med najvišjo koncentracijo antibiotika in minimalno inhibicijsko koncentracijo (MIK)  $8 \geq 10$  in če je 24-urno razmerje površine pod krivuljo koncentracije in časa nad 100. Z optimalnim zdravljenjem okužb želimo odpraviti (eradimirati) patogene mikrobove iz mesta okužbe in iz mesta, od koder se mikrobi širijo na druge osebe. Poleg tega želimo z antibiotikom preprečiti pojav ali prenos odpornih mutant na druge osebe ali okolico. V praksi to pomeni, da moramo doseči na mestu vnetja dovolj visoko koncentracijo, npr. za pneumokoke 8- do 16-kratno koncentracijo nad MIK. Mikrobi se lahko širijo od osebe na osebo, med človekom in živalmi in med človekom in okolico. Nosilstvo odpornih bakterij v nosno-žrel-

nem prostoru pri otrocih je najpomembnejši rezervoar za širjenje odpornih klonov pnevmokokov. Prenapolnjenost v vzgojnovarstvenih ustanovah, bolnišnicah in drugih zdravstvenih ustanovah z dolgotrajno oskrbo pospešuje prenos odpornih mikrobov. Odporne bakterije so lahko omejene na eno ustanovo ali državo, lahko pa se širijo med državami ali celinami. Ne pričakovano in močan porast odpornih bakterij npr. streptokokov v več državah kaže, da je bila odpornost povzročena z vnosom in hitrim širjenjem enega odpornega klona.

Pri antibiotičnem zdravljenju je zelo pomembno sodelovanje bolnika. Mnogi bolniki prenehajo jemati zdravilo kmalu po kliničnem izboljšanju, preden so izkoreninjene bakterije, ki so povzročile vnetje. To lahko povzroči ponovitev okužbe in selekcijo odpornih mikrobov. Izpustitev odmerka(ov) lahko povzroči spremembo farmakokinetike in farmakodinamike antibiotika in pospešuje nastanek odpornosti med zdravljenjem. Nekatere raziskave so pokazale, da samo 69 % (53–90 %) bolnikov zaključí antibiotično zdravljenje, tako kot jim je bilo naročeno, in da jih je kar 24 % (4–36 %) shranilo ostanke antibiotika za zdravljenje v prihodnosti.<sup>6</sup> Tudi v Sloveniji smo ugotovili, da ima kar 20 % anketirancev v ljubljanski regiji preostanke antibiotikov v domači lekarni.<sup>7</sup> Zdravniki večkrat predpisujejo antibiotike zato, da bi ustregli bolnikom oz. izpolnili njihova pričakovanja. Predpisujejo jih tudi iz bojazni, da bi spregledali bakterijsko okužbo. Zdravniki bi si morali vzeti več časa, da bi bolnikom, staršem ali skrbnikom razložili, zakaj antibiotik ni potreben, in kakšne so posledice prevelike rabe antibiotikov. Razložiti bi morali, kakšen je pričakovani potek bolezni, koliko časa traja bolezen (vnetje srednjega ušesa 4 dni, angina teden dni, nahod teden in pol, akutni rinosinuzitis 2,5 tedna in akutni kašelj ali akutni bronhitis tri tedne), kakšno je simptomatsko zdravljenje, kakšni so zapleti in da se bolnik vrne, kolikor se simptomi ne bi izboljšali ali bi se stanje poslabšalo.<sup>8</sup> Zdravnik pogosto napačno dojema koristi antibiotikov, češ, saj je bil vedno učinkovit, zakaj bi menjaval navade, pa tudi drugi zdravniki ga predpisujejo. Ne smemo pozabiti na intenzivno oglaševanje farmacevtske industrije, napačno interpretacijo diagnostičnih testov, nezavedanje in pomanjkanje znanja o principih infekcijskih bolezni, uporabi antibiotikov, o omejeni vlogi antibiotične profilakse in epidemioloških posledicah previsoke in napačne rabe.

Na konferenci držav Evropske skupnosti (ES) v septembru 1998 v Kopenhagenu z naslovom »The Microbial Threat« so se udeleženci konference soglasno strinjali, da odpornost proti protimikrobnim učinkovinom ni več nacionalni, pač pa mednarodni problem, ki zahteva skupno strategijo na evropski ravni.<sup>9</sup> V novembru 2001 je Evropski svet izdal priporočila o smiselni rabi protimikrobnih učinkovin v humani medicini.<sup>10</sup> Omenjena priporočila zahtevajo, da članice ES izvajajo specifične strategije o smiselni rabi protimikrobnih učinkovin, da bi upočasnili razvoj pojavljanja in zmanjševanje širjenja odpornosti mikroorganizmov v različnih okoljih. Strategija vključuje nadzor odpornosti mikroorganizmov, nadzor nad porabo

protimikrobnih zdravil, preprečevanje in nadzor nad okužbami (cepljenje, preprečevanje bolnišničnih okužb), izobraževanje in vzgajanje zdravstvenih delavcev, informiranje splošnega prebivalstva, raziskovanje in razvoj novih učinkovin in mednarodno sodelovanje. Evropska skupnost priporoča, da vsaka država ustanovi nacionalno medresorsko koordinacijsko komisijo (angl. Intersectoral Coordinating Mechanism), sprejme nacionalno strategijo in načrt ukrepov. Dve leti po sprejetju so morale države poročati o izvrševanju priporočil, v letu 2008 pa se sestavlja drugo priporočilo. Slovenija je med letošnjim predsedovanjem ES vključila problem odpornosti mikroba v program predsedovanja. Sprejeta so bila skupna priporočila, ki so jih politično podprle članice ES za smiselno rabo protimikrobnih učinkovin v humani medicini. Leta 2001 se je pridružila boju proti odpornosti Svetovna zdravstvena organizacija, ki je objavila globalno strategijo v boju proti pojavljanju in širjenju protimikrobnih učinkovin.<sup>11</sup> Številne države so kasneje sprejele nacionalno strategijo. Nedavno se je vključil tudi Svet evropskih akademij znanosti (European Academic Science Advisory Council – EASAC), ki poziva Evropsko komisijo in druge izvajalce k takojšnjemu ukrepanju.<sup>12</sup>

Kakšno je stanje v Sloveniji? Ministrstvo za zdravje je ustanovilo nacionalno medresorsko koordinacijsko komisijo v novembru 2005. Leto kasneje smo sprejeli nacionalno strategijo in načrt ukrepov za obvladovanje odpornosti mikrobov. Slovenija spremlja odpornost bakterij in porabo protimikrobnih učinkovin v okviru mednarodnih (EARSS, Enter-Net EASAC) in nacionalnih projektov in raziskav, ki jih delajo posamezniki. V Sloveniji narašča odpornost enterokokov proti vancomicinu (VRE), odpornost bakterije *Klebsiella pneumoniae* in *E. coli* proti kinolonom, cefalosporinom 3. generacije in aminoglikozidom, narašča pa visoka stopnja odpornosti pnevmokokov proti penicilinu, zlasti pri otrocih.<sup>13</sup> Pri otrocih narašča tudi odpornost pnevmokokov proti makrolidom. V sklopu projekta ESAC (angl. European Surveillance of Antimicrobial Consumption) spremljamo ambulantno in bolnišnično rabo protimikrobnih učinkovin. Ambulantna raba protibakterijskih učinkovin je bila v letu 2006 v spodnji tretjini med evropskimi državami, v letu 2007 pa je ponovno narasla za 9 %. V Sloveniji obstajajo velike razlike med predpisovanjem antibiotikov v zdravstvenih regijah.<sup>14</sup> Otrokom predpišejo največ receptov v Mariborski regiji, na Ravnah na Koroškem in v Murskosoboški regiji, odraslim  $\geq 15$  let pa v Murskosoboški regiji, na Ravnah na Koroškem in v ljubljanski regiji.

Otrokom zdravniki predpišejo več receptov kot odraslim. Tudi odpornost nekaterih povzročiteljev, kot so pnevmokoki in *Streptococcus pyogenes*, je višja pri otrocih. Del večje protimikrobne odpornosti pri otrocih si razlagamo z možnostjo večjega širjenja odpornih bakterij pri otrocih (VVZ, šole, zaprti kolektivi). Otrokom največ receptov predpišejo pediatri (55 %), sledijo zdravniki brez specializacije (19 %), zdravniki šolske in splošne medicine (11 %) in ostali zdravniki (4 %). Odraslim bolnikom predpišejo največ receptov zdravniki splošne medicine (39 %), sledijo zdrav-

niki brez specializacije (35 %), ginekologi in internisti (4 %), zdravniki medicine dela, pediatri in zdravniki šolske medicine (3 %) in ostali (9 %). Najpogostejši vzroki za predpisovanje antibiotikov v ambulanti so okužbe zgornjih in spodnjih dihal, okužbe ušes, sečil in kože in podkožja. V Sloveniji bi morali zlasti zmanjšati pogostnost zdravljenja okužb zgornjih dihal in akutnega bronhitisa. Pogosto bi morali uporabljati za kasneli način predpisovanja, kar pomeni, da bolnika, pri katerem ni razloga za takojšnje antibiotično zdravljenje, opazujemo in čakamo, šele na kontrolnem pregledu pa predpišemo antibiotik, če se klinično stanje ne izboljša ali se celo poslabša.

Nacionalnih podatkov o rabi antibiotikov v bolnišnicah v evropskih državah je manj. V Sloveniji je bila poraba 1,7 DDD/1000 prebivalcev/dan, kar znaša 9,6 % celokupne rabe antibiotikov v Sloveniji. Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah je narasla v obdobju 2003–2007. Najbolj je narasla poraba piperacilin/tazobaktama, karbapenemov, protistafilokoknega penicilina, penicilinov s širokim spektrom in amoksicilin/klavulanske kisline. Najvišja povprečna poraba je bila v bolnišnicah za pljučne bolezni, nekaterih splošnih in zasebnih bolnišnicah. Med oddelki je najvišja poraba v kirurških intenzivnih enotah, sledijo internistične intenzivne enote, internistični in kirurški oddelki. Obstajajo velike razlike med podobnimi oddelki, kar kaže, da je predpisovanje zelo različno. Vzroke za to je treba raziskati in ukrepati. Ukrepi za izboljševanje predpisovanja so predvsem izobraževalni, omejevalni in strukturni.<sup>15,16</sup> Dobre rezultate lahko pričakujemo le ob sočasnem izvajanju različnih ukrepov in ne le s posameznimi ukrepi za ciljano populacijo. Antibiotike predpisujejo vsi zdravniki, vendar ne optimalno. Izboljšati moramo ozaveščenost vseh zdravnikov in splošnega prebivalstva. Temu je namenjen dan antibiotikov. Ukrepati moramo takoj in učinkovito.

## Literatura

1. <http://antibiotic.ecdc.europa.eu>
2. ESAC Management Team, the ESAC Scientific Advisory Board and the ESAC National Networks. ISBN number: 978-90-5728-094-8.
3. Baquero F, Martinez-Belthran J, Loza E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28 (Suppl C): 31–8.
4. Čižman M. The use and resistance to antibiotics in the community. *Internat J Antimicrob Agents* 2003; 21: 456–307.
5. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 369: 482–9.
6. Pechere JC. Patients interviews and misuse of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S170–3.
7. Čižman M, Haaijer-Ruskamp FM, Grigoryan L, SAR. Samozdravljenje z antibiotiki v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 293–7.
8. Tan T, Little P, Stokes T, on behalf of the Guideline Development Group. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2008; 337: 232–234.
9. Ministry of Health, Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on the microbial threat. Copenhagen, Denmark September; 1998.
10. COUNCIL. Council recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine 2002; 34/13.
11. <http://who.int/drug-resistance/en/>
12. Sketelj J. Odpornost mikroorganizmov proti antibiotikom ogroža dosežke medicine. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 425–6.
13. <http://www.rivm.nl/earss/>
14. Čižman M, Čad-Pečar S, Vrečar V, Bajec T, Rokavec T. Ambulantna poraba protimikrobnih zdravil po regijah v Sloveniji. V: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. *Infektološki simpozij 2008. Slovensko zdravniško društvo. Ljubljana, marec 2008; 9–18.*
15. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 4. CD003539
16. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 4. CD003543

*Milan Čižman,*

v imenu Komisije za smiselno porabo protimikrobnih zdravil v Sloveniji

Člani komisije: *Bojana Beović, Tom Bajec, Silva Jenko, Silvestra Kobal, Manica Mueller-Premru, Silva Pečar Čad, Tonka Poplas Susič, Milena Radoha-Bergoč, Jelka Reberšek Gorišek, Helena Ribič, Anton Svetlin, Brane Šibanc*

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1255 Ljubljana