

ISSN 1846-2278



Zavod za



**javno
zdravstvo**
Dubrovačko-neretvanske županije

vjesnik

studeni/prosinac 2019.

Godina XVIII.

Broj 51

Tematski broj

Antimikrobna rezistencija





Vjesnik je stručni javnozdravstveni časopis Zavoda za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije namijenjen prvenstveno zdravstvenim radnicima. Objavljuje teme iz područja prevencije bolesti i promicanja zdravlja.

Članci objavljeni u Vjesniku izražavaju mišljenje autora koje se ne mora podudarati sa stavom uredništva.

Izdavač

Zavod za javno zdravstvo
Dubrovačko-neretvanske županije

Za izdavača

Mato Lakić, dr. med.

Uredništvo

mr. Marija Mašanović, dr. med.
mr. Ankica Džono Boban, dr. med.
Mato Lakić, dr. med.
Matija Čale Mratović, dr. med.

Uređuje

Služba za promicanje zdravlja
Odjel za socijalnu medicinu

Dizajn

Dizajnerski studio m&m

Tisak

DES - Split

ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO
DUBROVAČKO-NERETVANSKE
ŽUPANIJE
Dr. Ante Šercera 4A, p.p. 58
20 001 Dubrovnik
tel. 020/341-000; fax: 020/341-099
Ravnatelj tel: 020/341-001
e-mail: ravnateljstvo@zzjzdnz.hr

Sadržaj

ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA KAMPANJA „ANTIBIOTICI – DANAS LIJEČE, SUTRA MOŽDA NEĆE“

Mato Lakić

dr. med. spec. epidemiologije

Str 3

ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA u Dubrovačko- neretvanskoj županiji

Marina Vodnica-Martucci

dr. med. spec. med. mikrobiologije
s parasitologijom

Marija Krilanović

dr. med. spec. kliničke mikrobiologije

Str 6

POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U EUROPI I HRVATSKOJ

mr. Ankica Džono Boban

dr. med. spec. javnog zdravstva

Str 12

EMPIRIJSKO LIJEČENJE RESPIRATORNIH I URINARNIH INFEKCIJA U VRIJEME RASTUĆE REZISTENCIJE BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE

Prim. dr. sc. Ljiljana Betica
Radić

dr. med. spec. infektologije

Str 21

ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA KOD ŽIVOTINJA I U HRANI

Ivana Ljevaković-Musladin

mr. dipl. ing.

Str 26

KAMPANJA „ANTIBIOTICI – DANAS LIJEČE, SUTRA MOŽDA NEĆE“



ANTIBIOTICI

**Danas liječe
sutra možda neće!**

Povodom ovogodišnjeg Svjetskog tjedna svjesnosti o antibioticima, Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije pokrenuo je kampanju „Antibiotici – danas liječe, sutra možda neće“ kojom želimo povećati svjesnost i informiranost opće populacije o antimikrobnoj rezistenciji (AMR) te osnažiti liječnike u kritičkom propisivanju antibiotika. Tri osnovna stupa na koja je kampanja usmjerena su sma-

njenje potrošnje antibiotika, povećanje pravilne dispozicije starih antibiotika i poticanje prevencije zaraznih bolesti putem cijepljenja, pravilnog rada s hranom, pranja ruku, odgovornog spolnog ponašanja i drugih mjera. Svi materijali povezani s kampanjom dostupni su na našim internetskim stranicama <https://www.zzjzdnz.hr/hr/kampanje/antibiotici-danas-lijece-sutra-mozda-nece>.

Mato Lakić

dr. med. spec. epidemiologije

Zavod za javno zdravstvo

Dubrovačko-neretvanske županije

Antimikrobna rezistencija ili otpornost na antibiotike nastaje kada se bakterije prilagode i počinju se razmnožavati u prisustvu antibiotika. U širem smislu AMR se odnosi i na druge antimikrobne lijekove, no najvažniji problem je otpornost bakterija na antibiotike. Važno je naglasiti kako je AMR prirodan proces prilagodbe mikroorganizama na uvjete okoliša, ali pogrešnim korištenjem antibiotika, ovaj proces se znatno ubrzava. Bakterije koje su otporne na antibiotike i one koje to nisu uzrokuju iste bolesti, samo za otporne bakterije smanjen je izbor antibiotika za liječenje. Npr. MRSA nije patogeniji niti virulentniji od MSSA, samo je otporan na antibiotik metacilin i teže ga je liječiti. Otpornost neke bakterije na određeni antibiotik može dovesti do otpornosti i na druge slične antibiotike (križna rezistencija), a bakterije mogu prenositi drugim bakterijama gene koji su odgovorni za otpornost. Kada se jednom stvore kolonije otpornih bakterija, one se mogu početi širiti među ljudima i životinjama putem okoliša, hrane i vode.

Ljudi mogu sami „uzgojiti“ rezistentne bakterije, ako koriste antibiotike na pogrešne načine. Rezistentne bakterije mogu se nalaziti bilo gdje u okolišu, ali najčešće se nalaze u zdravstvenim ustanovama, posebice u bolnicama. Radnici koji rade sa stokom mogu se od nje zaraziti npr. rezistentnim bakterijama, kao što je MRSA. Hrana životinjskog porijekla također može predstavljati rizik za potrošače ako sadrži otporne bakterije. Ostali rjeđi rizici zaražavanja rezisten-

Prioritet 1: KRITIČAN

- *Acinetobacter baumannii*, otporan na karbapeneme
- *Pseudomonas aeruginosa*, otporan na karbapeneme
- *Enterobacteriaceae*, otporne na karbapeneme, ESBL-producirajuće

Prioritet 2: VISOK

- *Enterococcus faecium*, otporan na vankomicin (VRE)
- *Staphylococcus aureus*, otporan na meticilin (MRSA), umjereno otporan ili otporan na vankomicin
- *Helicobacter pylori*, otporan na klaritromicin
- *Campylobacter* spp., otporan na fluorokinolone
- *Salmonellae*, otporna na fluorokinolone
- *Neisseria gonorrhoeae*, otporna na cefalosporine, otporna na fluorokinolone

Prioritet 3: SREDNJI

- *Streptococcus pneumoniae*, neosjetljiv na penicilin
- *Haemophilus influenzae*, otporan na ampicilin

Slika 1. Popis prioriternih patogena SZO-a za istraživanje i razvoju novih antibiotika

tnim bakterijama uključuju izloženost usjevima tretiranima antimikrobnim agensima te ispiranje takvih površina kišom i posljedično zagađenje podzemne vode.

Antimikrobni lijekovi se koriste u liječenju i prevenciji bolesti ljudi i životinja, ali i kao promotori rasta životinja, često neopravdano. Istraživanja pokazuju kako mnogi pacijenti misle da će antibiotici izliječiti virusne infekcije, poput gripe ili obične prehlade. Pogrešno korištenje antibiotika uključuje njihovo nepotrebno i nepravilno korištenje tj. korištenje kada nisu potrebni, kada se koriste prekratko vrijeme, u premaloj dozi ili zbog pogrešne bolesti. Dakle, nije dobra niti premala niti prevelika uporaba antibiotika. U Hrvatskoj se antibiotici mogu dobiti isključivo na liječnički recept.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2017. godine objavila popis prioriternih patogena rezistentnih na antibiotike u koji spada 12 vrsta bakterija s najvećom prijetnjom ljudskom zdravlju. Ovaj popis služi kao vodič u istraživanju i razvoju novih antibiotika tj. kako bi se snage usmjerile upravo na one bakterije koje najviše trebaju nove lijekove (1).

Najveći je broj Gram-negativnih bakterija otpornih na više antibiotika. Na slici 1 vidimo kako je 12 prioriternih bakterija svrstano u tri kategorije: kritičan pri-

oritet, visoki prioritet i srednji prioritet. Bakterije visokog prioriteta su *Acinetobacter*, *Pseudomonas* i razne *Enterobacteriaceae* (uključujući *Klebsiellu*, *E. coli*, *Serratiju* i *Proteus*) koje se najčešće javljaju u bolnicama, domovima za starije i nemoćne osobe te u pacijenata priključenih na respiratore ili kojima su stavljeni krvni kateteri, a koje uzrokuju sepse i pneumonije. Iako su i uzročnici tuberkuloze sve više otporni na lijekove, ne nalaze se na ovom popisu, jer su obuhvaćeni drugim programima.

Posljedice rezistencije na antibiotike zahvaćaju mnoge društvene sektore i mogu biti izuzetno teške, od posljedica po samog pacijenta do utjecaja na globalnu ekonomiju, uključujući produljenje bolesti, povećanu smrtnost, produljeni boravak u bolnici te povećane troškove. Liječnici danas sve češće moraju upotrebljavati rezervne antibiotike (lijekove druge linije), koji su puno skuplji i s više nuspojava od onih uobičajenih, a i na njih neke bakterije postaju otporne. Razlika u troškovima između prve i druge linije za lijekove protiv tuberkuloze iznosi 50-100 puta, dok za druge antibiotike iznosi 2-60 puta. Svjetski ekonomski forum (World Economic Forum) AMR je naveo kao globalni rizik kojeg niti jedna organizacija niti nacija ne mogu same riješiti. Također, navodi se kako je svjesnost o potencijalnim socijalnim, ekonomskim i

financijskim učincima AMR-a vrlo mala. Samo u EU posljedice AMR-a su odgovorne za 25.000 smrti godišnje s troškovima zdravstvenog sustava i smanjene produktivnosti od 1,5 milijarde eura.

Što je do sada učinjeno po pitanju AMR?

Posljednja velika skupina antibiotika otkrivena je 1987. godine, a samo mali broj novih antibiotika koji bi se koristili za AMR se istražuje. Dakle, očito je potrebno uključiti i druge pristupe u borbi protiv AMR-a. Zbog iznimno velikog utjecaja na zdravlje ljudi, 2015. godine SZO je usvojila globalni akcijski plan (**Global Action Plan – GAP**) o AMR, koji ima pet ciljeva:

1. Povećati osviještenost i razumijevanje o AMR-u putem učinkovite komunikacije i edukacije,
2. Ojačati znanje i znanstvene dokaze putem nadzora i istraživanja,
3. Smanjiti pojavnost infekcija putem učinkovite sanitacije, higijene i drugih mjera za sprječavanje zaraznih bolesti,
4. Optimizirati korištenje (uporabu) antimikrobnih lijekova u humanoj i veterinarskoj medicini,
5. Razviti sustave koji će omogućiti održivo investiranje u svim državama kako bi se povećala ulaganja u nove lijekove, dijagnostičke metode, cjepiva i druge intervencije (2).

Ovaj plan ističe nužnost „one health“ pristupa koji uključuje suradnju raznih sektora, od humane i veterinarske medicine do poljoprivrede, financija, okoliša i dobro informirane javnosti. Glavni cilj ovog plana je osigurati, što je dulje moguće, kontinuitet uspješnog liječenja i prevencije zaraznih bolesti s učinkovitim, kvalitetnim i sigurnim lijekovima, koji se koriste na racionalan način i koji su dostupni svima kojima su potrebni. Očekuje se da zemlje članice SZO-a izrade svoje nacionalne planove AMR-a u skladu s GAP-om. U Hrvatskoj je usvojen Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2017. – 2021., u kojem se ističu sljedeći ciljevi (3):

1. **Pratiti potrošnju antimikrobnih lijekova i otpornost bakterija na antibiotike** u području humane i veterinarske medicine u Republici Hrvatskoj kako bi se uočavali negativni ili pozitivni trendovi te omogućila usporedba s ostalim državama Europske unije.
2. **Podići svjesnost** o štetnosti prekomjerne uporabe antibiotika kod onih koji antibiotike propisuju, izdaju i konzumiraju.
3. **Spriječiti pojavu i kontrolirati širenje infekcija.**
4. **Optimizirati primjenu antimikrobnih lijekova** u humanoj i veterinarskoj medicini.
5. **Održavati dobru međunarodnu suradnju** s institucijama koje se bave problemom otpornosti na antibiotike, prvenstveno s Europskim centrom za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), SZO-om te Svjetskom organizacijom za zdravlje životinja (OIE).

Preporuke za smanjenje razvoja AMR-a

Liječnici imaju ključnu ulogu u očuvanju djelotvornosti antibiotika tako što će ih propisivati samo onda kada su neophodni i ne podlegnuti na ponekad neopravdane zahtjeve pacijenata za prepisivanjem antibiotika. Pacijentima je potrebno objasniti kako antibiotike moraju uzimati do kada je propisano, čak i ako se osjećaju sasvim zdravi. Također, zajedno s ostalim zdravstvenim radnicima u zdravstvenim ustanovama, trebaju dosljedno provoditi higijenske i druge preventivne mjere.

Kako bi spriječili (ili barem usporili) razvoj rezistencije bakterija na antibiotike, svatko od nas može doprinijeti tome cilju. Preporuke su sljedeće (4-9):

1. **Ne uzimajte antibiotike kod prehlade, gripe i drugih virusnih infekcija**, jer antibiotici na njih ne djeluju. Velika većina upala gornjeg dišnog sustava su virusnog porijekla. Zapamtite, što više antibiotika uzimamo veći je problem otporno-

sti bakterija na antibiotike!

2. **Lijekove (a posebice antibiotike) uzimajte isključivo po preporuci liječnika ili ljekarnika.** Ne prekidajte kuru antibiotika, osim ako nemate ozbiljne nuspojave, a da se prvo ne posavjetujete sa svojim liječnikom. Ponekad simptomi mogu nestati, ali bakterije još nisu sasvim uništene te se mogu oporaviti, postati još jače i pritom razviti otpornost na taj antibiotik.
3. **Nemojte inzistirati od Vašeg liječnika da Vam propiše antibiotike** ako kaže da Vam ne trebaju. Pitajte ga na koji način možete olakšati simptome.
4. **Ne dijelite antibiotike** drugima, niti ih od njih uzimajte. Ne uzimajte antibiotike koji su preostali od prethodnog liječenja bez savjetovanja s liječnikom. Jedino liječnik može propisati antibiotike.
5. **Antibiotike kojima je istekao rok ili koje više ne trebate NE bacajte u smeće, WC školjku i sl.** jer će na taj način antibiotik dospjeti u okoliš, što može povećati rezistenciju bakterija. Onesite ih u reciklažno dvorište ili ljekarnu na propisno zbrinjavanje. U nekim ljekarnama stare lijekove preuzima osoblje, a udrugima stare lijekove možete odložiti u posebno označene spremnike.
6. **Spriječite nastanak zaraznih bolesti** redovitim pranjem ruku, cijepljenjem, odgovornim spolnim ponašanjem, prekrivanjem usta i nosa kada kašljete ili kišete, te pripremom i skladištenjem hrane na siguran način.
7. **Ako ste farmer i radite sa životinjama ili imate kućnog ljubimca**, osigurajte higijenske uvjete, kako bi smanjili upotrebu antibiotika. Slijedite upute o korištenju i zbrinjavanju antibiotika.

Literatura

1. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. WHO. 2017. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
2. Global Action Plan. World Health Organization, 2015. Dostupno na: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
3. Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2017. – 2021. Ministarstvo zdravstva. Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/ostali-programi/nacionalni-program-za-kontrolu-otpornosti-bakterija-na-antibiotike-2017-2021/2198>
4. Government of Canada. Health Canada. Antimicrobial Resistance (AMR) Frequently Asked Questions
5. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/factsheets-faq/antimicrobial-resistance-frequently-asked-questions.html>
6. Frequently Asked Questions. World Health Organization. Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antibiotic-resistance/frequently-asked-questions>
7. European Antibiotic Awareness Day. What can you do to keep antibiotics working? Dostupno na: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-involved/social-media-2017/keepantibioticsworking/what-can-you-do-keep-antibiotics-working> Government of
8. Canada. Health Canada. Antimicrobial Resistance (AMR) Frequently Asked Questions. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/factsheets-faq/antimicrobial-resistance-frequently-asked-questions.html>
9. Australian Government. Antimicrobial Resistance: What you can do. Dostupno na: <https://www.amr.gov.au/what-you-can-do>



ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA U DUBROVAČKO-NERETVANSKOJ ŽUPANIJI

Marina Vodnica-Martucci

dr. med. spec. med. mikrobiologije
s parazitologijom

Marija Krilanović

dr. med. spec. kliničke mikrobiologije

Zavod za javno zdravstvo

Dubrovačko-neretvanske županije

Otpornost bakterija na antibiotike jedan je od glavnih izazova današnje medicine i gorući javnozdravstveni problem svjetskih razmjera. O otpornosti i njenom porastu već se dugi niz godina govori i djeluje s ciljem prevencije širenja i rasta, ali za sada bez trajnih pozitivnih učinaka, što rezultira lošijim ishodima liječenja zaraznih bolesti, te osobito bolničkih infekcija. Razumljivo je da ovaj globalni problem zahtjeva sveobuhvatan pristup, na svim razinama zdravstvene zaštite, ali i mul-

tidisciplinarnu suradnju stručnjaka gdje god postoji primjena antibiotika u svakodnevnom životu.

Prilagodba bakterija i evolucija otpornosti kod bakterija brža je i efikasnija od svih dosadašnjih nastojanja i apeliranja medicinskih stručnjaka i to zbog toga što je propisivanje i korištenje antibiotika širokog spektra još uvijek u mnogim sredinama nekritično, prekomjerno i lakomisleno, te zbog vjerovanja u moć i neškodljivost antibiotika koji se uzimaju i kod stanja koja nisu dokazano bakterijske etiologije, za profilaksu mogućih bakterijskih komplikacija, za kolonizaciju uvjetno patogenim bakterijama, o čemu nerijetko odlučuju sami pacijenti (laici). Iz tog razloga antibiotici polako gube bitku pred ubojitim i sve otpornijim bakterijskim vrstama, te se govori o tzv. post-antibiotskoj eri.

Stručnjaci i zdravstveni djelatnici raznih profila djeluju preko svojih multidisciplinarnih edukativnih skupova i u najnovije vrijeme osnivajući timove za rukovođenje antimikrobnom terapijom. Oporavak osjetljivosti je moguć i ostvariv jedino provedbom mjera rigorozne restrikcije u propisivanju i uzimanju antibiotika te kontrolom nad potrošnjom, kako u stacionarnim ustanovama tako i u vanbolničkoj sredini. Dakle, prioritet su smanjenje potrošnje antibiotika i primjena drugih učinkovitih mjera u sprečavanju obolijevanja i širenja zaraznih bolesti (cijepjenje, izolacija, dezinfekcija i sterilizacija) kao mjera kontrole infekcija vezanih uz zdravstvenu skrb, te sveukupne mjere u jačanju nespecifične otpornosti primjenom zdravih životnih navika.

U RH već od 1996. g. djeluje **Odbor za praćenje rezistencije bakterija na anti-**

Tablica 1. Karbapenemaza pozitivni izolati izolirani u Odjelu za mikrobiologiju Dubrovnik (2013.-2018. g.)

Godina	Broj karbapenemaza pozitivnih izolata	Vrsta bakterije i broj (skupina karbapenemaze)
2013.	1	<i>E. coli</i> (MBL)
2014.	0	-
2015.	4	<i>Enterobacter cloacae</i> - 4 (MBL)
2016.	6	<i>Enterobacter cloacae</i> - 3 (MBL), <i>Klebsiella pneumoniae</i> – 1 (MBL), <i>Klebsiella pneumoniae</i> – 1 (OXA-48), <i>Klebsiella oxytoca</i> – 1 (MBL)
2017.	5	<i>Enterobacter cloacae</i> - 3 (MBL), <i>Enterobacter cloacae</i> - 1 (MBL), <i>Enterobacter aerogenes</i> – 1 (MBL)
2018.	4	<i>Klebsiella oxytoca</i> – 2 (MBL), <i>Klebsiella pneumoniae</i> – 2 (OXA-48)

biotike, te se u okviru njegova djelovanja sustavno prati rezistencija značajnih bakterijskih izolata na antibiotike na nacionalnoj i lokalnoj razini. Do 2017 g. Odboru se priključilo 37 mikrobioloških laboratorija koji izvještavaju o rezultatima testiranja rezistencije, što se odnosi na sve izolate dogovorenih bakterijskih vrsta iz kliničkih uzoraka u razdoblju od 1.10. do 31.12., a za neke izolate rezultati se prate cijelu godinu.

Preduvjet da se pristupi sustavnom prikupljanju podataka i analizi rezultata praćenja rezistencije bila je standardizacija rada mikrobioloških laboratorija, te su dogovorno prihvaćeni od 2011. g. europski standardi pri izradi i interpretaciji antibiograma (EUCAST - *European Committee for Antibiotic Sensitivity Testing*). Za ažuriranje standarda unutar Odbora je osnovano Povjerenstvo za metodologiju određivanja osjetljivosti na antibiotike. Sve to omogućuje pravovremeno uočavanje pojave rezistentnog izolata te novih mehanizama rezistencije među izolatima, na što se ukazuje i upozorava s obzirom na to da širenje rezistencije ne poznaje granice. Na pojavu multirezistencije važno je na vrijeme reagirati osobito kod pojave takvog izolata u bolničkoj sredini. Također je obveza članova Odbora iz svojih lokalnih sredina slati značajne multiplorezistentne izolate na molekularnu potvrdu mehanizma rezistencije u **Referentni Centar** pri Klinici za infektivne bolesti. Ministarstvo zdravstva je osno-

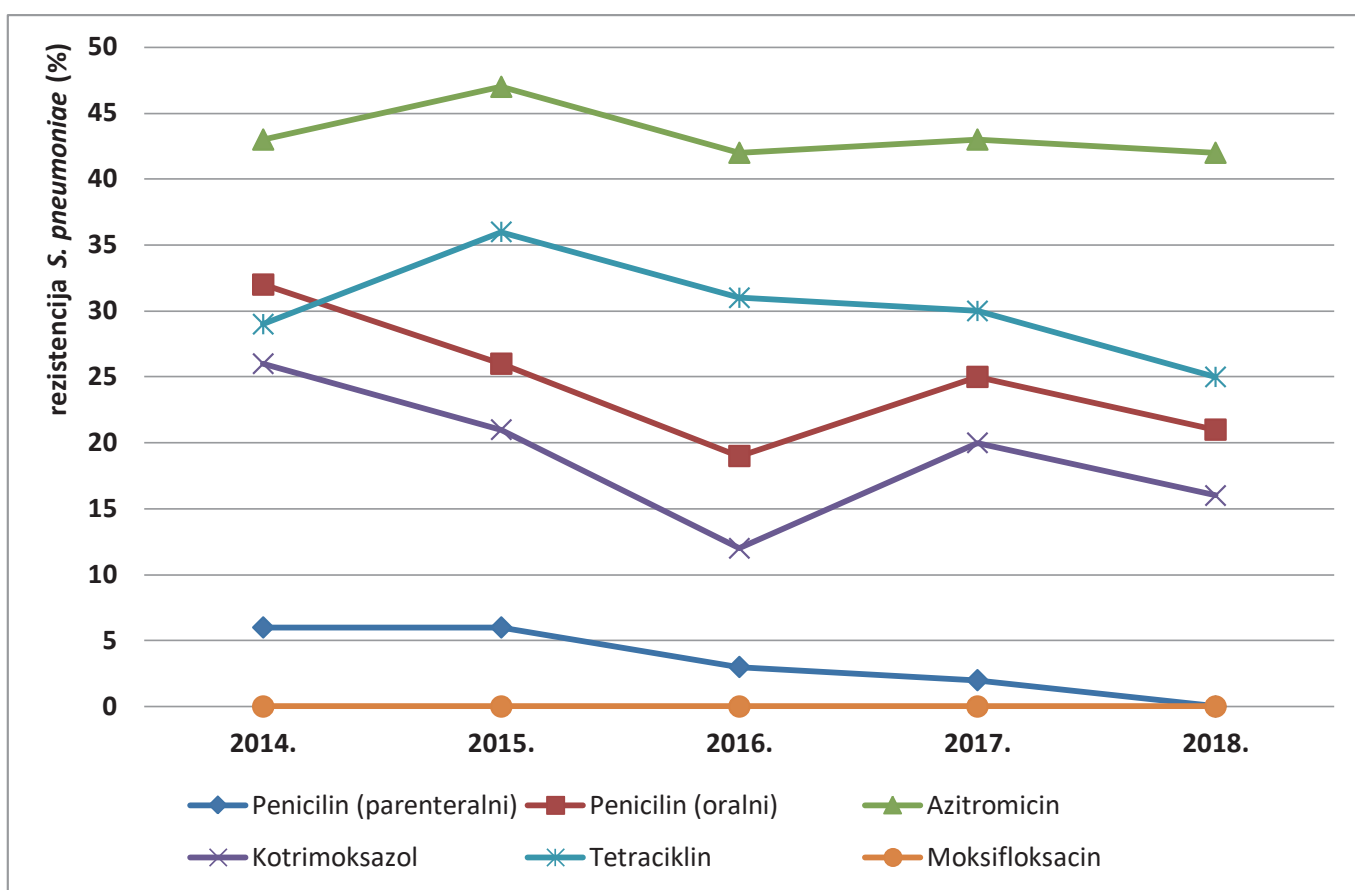
Tablica 2. Antimikrobna rezistencija *E. coli* (izražena u %) u DNŽ

Antibiotik/ godina	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.
Ampicilin	41	43	40	44	44
Amoksicilin i klavulanska kiselina	14/5*	19/9	17/10	21/11	26/14
Cefaleksin	8	9	8	11	12
Cefuroksim	7	8	7	9	10
Ceftriakson	7	8	6	7	8
Cefiksime	7	8	6	8	10
Meropenem	0	0	0	0	0
Ciprofloksacin	14	15	17	16	14
Gentamicin	5	8	6	6	6
Kotrimoksazol	19	22	22	23	24
Nitrofurantoin	2	2	2	1	3
Fosfomicin	-	-	-	0	0,6

*Od 2014. se odvojeno iskazuje rezistencija za oralni i parenteralni oblik amoksicilina i klavulanske kiseline zbog postojanja dva kriterija (za lokalnu infekciju urinarnog trakta i sistemsku infekciju)

Tablica 3. Antimikrobna rezistencija *Klebsiella pneumoniae* (izražena u %) u DNŽ

Antibiotik/godina	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.
Amoksiklav	27	20	19	38	34
Cefaleksin	24	16	13	30	27
Cefuroksim	24	16	13	20	24
Ceftriakson	24	13	12	16	22
Cefiksime	24	13	12	17	24
Meropenem	0	0	0	0	1
Ciprofloksacin	28	17	19	22	34
Gentamicin	25	16	12	15	16
Kotrimoksazol	31	23	18	17	26



Slika 1. Antimikrobna rezistencija *Streptococcus pneumoniae* (izražena u %) u DNŽ

valo i Interdisciplinarnu sekciju za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) 2006. g. koja osim praćenja rezistencije prati i potrošnju antibiotika.

U Službi za mikrobiologiju Zavoda za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije u sklopu dijagnostičkih postupaka rutinski se testira osjetljivost bakterijskih izolata na antimikrobna sredstva, te tako omogućuje odabir ciljanog antibiotika u liječenju vanbolničkih i bolničkih bolesnika. S obzirom na to da sam nalaz ne znači nužnost primjene antibiotske terapije, ordinirajući liječnik donosi odluku treba li se kod obrađenog pacijenta primijeniti antibiotik ili nalaz upućuje na normalnu mikrobnu floru. Točnije rečeno, primjena antibiotika u takvom slučaju, gdje se radi primarno o virusnoj etiologiji infekcije, može samo doprinijeti selekciji rezistentnih mutantnih sojeva, pojavi nuspojava lijeka ili superinfekciji. Isto tako, kada se dokaže bakterijska etiologija i poznaje uzročnik, valja primijeniti antibiotik uzimajući u obzir njegovu osjetljivost, mjesto infekcije, mehanizam djelovanja antibiotika, teži-

nu kliničke bolesti i pridružene bolesti. Sve to naime utječe na ishod liječenja, tj. za uspješnost liječenja valja poznavati farmakokinetičke i farmakodinamičke osobine lijeka, osobine samog uzročnika i karakteristike pacijenta. Cilj je istovremeno ordinirati antibiotike uskog spektra u dovoljno visokoj dozi i trajanju liječenja, kako bi se smanjila mogućnost razvoja rezistencije i selekcije mutantnih sojeva.

Svjedočimo već dugi niz godina prisutstvu i težini liječenja infekcija izazvanih *Staphylococcus aureusom* otpornim na meticilin (MRSA), enterobakterijama koje stvaraju betalaktamaze proširenog spektra (ESBL) i karbapenemaze te nonfermentorima (npr. *Acinetobacter* i *Pseudomonas*) rezistentnim na betalaktamaze, uključujući karbapeneme. Često se kod navedenih bakterija ne radi samo o jednom mehanizmu rezistencije, već i o kombinaciji, kao što je stvaranje enzima koji razgrađuju antibiotik, slaba propusnost vanjske membrane, izbacivanje lijeka iz bakterijske stanice ili modifikacija ciljnog mjesta, odn. mjesta vezanja i /ili djelovanja antibiotika. Mo-

bilni genetički elementi lako prenosivi među srodnim ali i različitim bakterijskim vrstama nose gene rezistencije za različite skupine antibiotika. Nerijetko ostaje jedan ili dva djelotvorna antibiotika, koji su mogući odabir u liječenju. Danas imamo infekcije u bolničkim sredinama, pa tako i u OB Dubrovnik, uzrokovane multirezistentnim (bakterije rezistentne na barem jedan antibiotik iz 3 različite skupine) i panrezistentnim (bakterije rezistentne na sve antibiotike) acinetobakterom (*A. baumannii complex*), a unazad nekoliko godina pojavili su se izolati enterobakterija rezistentnih na karbapeneme (sojevi koji produciraju metalobetalaktamaze, KPC (engl. *Klebsiella producing carbapenemase*) i oksacilinaze). Za sada imamo godišnje nekoliko izolata enterobakterija (*E.coli*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*) s metalobetalaktamazom (MBL) (tablica 1). U 2019. g. izoliranje i prvi izolat s KPC karbapenemazom. Oni su se pojavljivali uglavnom sporadično, te su promptno poduzete protuepidemijske mjere (preporuka Ministarstva zdravstva i Referentnog centra) za spre-

čavanje širenja bolničkih infekcija, koje se i rutinski provode na odjelima visokog rizika i kod pojave multirezistentnih sojeva. Naglasak je na ranom uočavanju i prepoznavanju inficiranog/koloniziranog pacijenta, te provođenju izolacijskih, dezinfekcijskih i ostalih mjera u kontroli infekcija.

U nastavku su prikazane stope rezistencije za najčešće bakterijske vrste uključene u praćenje u sklopu djelovanja Odbora, kroz petogodišnje razdoblje, na neke od testiranih antibiotika, koji se najčešće primjenjuju u liječenju infekcija u vanbolničkoj i bolničkoj sredini (1-5).

U tablici 2 prikazana je antimikrobna rezistencija *Escherichije coli* u DNŽ. Rezistencija *E. coli* na ampicilin i kotrimoksazol je kroz cijelo vrijeme praćenja visoka, dok je na gentamicin i nitrofurantoin stabilno niska. Naši izolati pokazuju također i stabilnu stopu rezistencije na kinolone i cefalosporine treće generacije iako je u RH zabilježen porast rezistencije na ove skupine antibiotika. Svakako su bolnički izolati rezistentniji od vanbolničkih izolata ešerihija, te se

Tablica 4. Antimikrobna rezistencija *Streptococcus pyogenes* (izražena u %) u DNŽ

Antibiotik/godina	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.
Azitromicin	18	24	19	20	31
Klindamicin	11	16	9	4	17

liječenje infekcija preporuča u skladu sa antibiogramom, osobito u slučaju kompliciranih uroinfekcija.

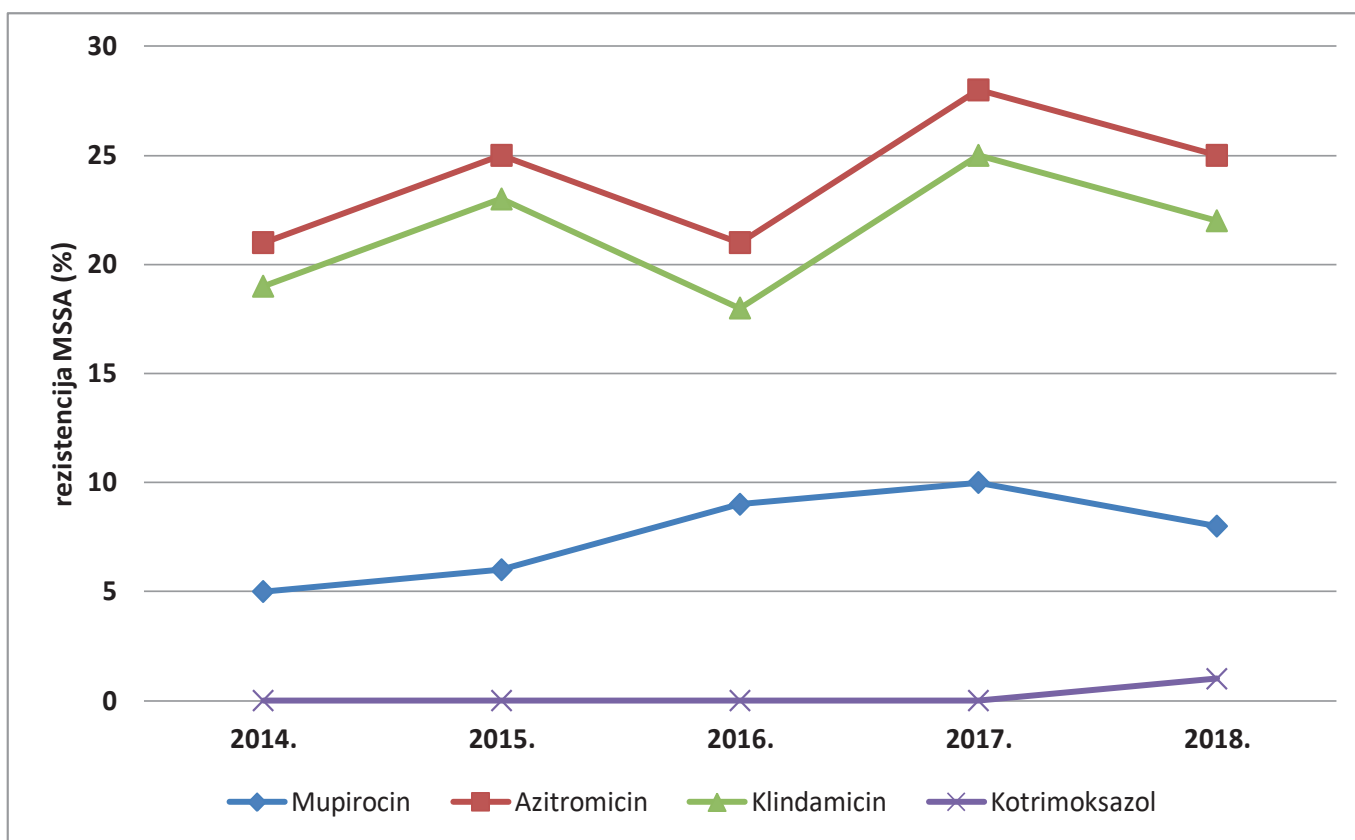
Klebsiele su intrinzično rezistentne na ampicilin, a pokazuju višu rezistenciju na ostale antibiotike svih skupina u odnosu na *E. coli* (tablica 3).

Glavni bakterijski patogen u gornjem dišnom sustavu je *Streptococcus pyogenes*, kod kojeg do sada nije zabilježena rezistencija na penicilin, te je lijek prvog izbora u liječenju infekcija ovog sustava. Kod preosjetljivosti na penicilin alternativna terapija su azitromicin i klindamicin (tablica 4).

Pneumokoki (*Streptococcus pneumoniae*) pokazuju nisku stopu rezistencije na parenteralni oblik penicilina te je još uvijek lijek izbora u liječenju pneumokoknih infekcija, otitisa, sinusitisa i

vanbolničke pneumonije, za razliku od oralnih oblika penicilina (slika 1). Također, pokazuju visoku stopu rezistencije na makrolide (eritromicin, klaritromicin i azitromicin). Često se nalaze kao dio fiziološke mikrobiote na sluznici gornjih dišnih putova u zdravih ljudi, te se brisevi nazofarinksa ne preporučuju kao uzorci za dijagnosticiranje etiologije infekcija gornjih dišnih putova.

Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) povezuje se s visokim morbiditetom i mortalitetom, osobito u jedinicama intenzivnog liječenja i onih bolesnika u kojih se razvijaju ozbiljne infekcije. U ukupnom broju izoliranih *Sta. aureusa*, udio MRSA sojeva se kreće u rasponu 2-7% i pokazuje trend pada zahvaljujući provođenju mjera prevencije i kontrole infekcije. MRSA sojevi su rezistentni na sve klase



Slika 2. Antimikrobna rezistencija *Staphylococcus aureus* MSSA (izražena u %) u DNŽ

beta-laktamskih antibiotika (poput penicilina), penicilinaza-rezistentnih penicilina (npr. flukloksacilin, kloksacilin) i cefalosporine.

Za razliku od MRSA sojeva, preporuka u liječenju stafilokoknih infekcija uzrokovanih meticilin osjetljivim (MSSA) sojevima su antistafilokokni penicilini (flukloksacilin) te u slučaju alergije klindamicin, prema nalazu antibiograma (slika 2).

Enterokoki su prirodno rezistentni na mnoge grupe antibiotika. Svi enterokoki pokazuju niski stupanj rezistencije na aminoglikozide te se gentamicin nikada ne koristi kao monoterapija enterokoknih infekcija osim kod težih infekcija, kada se mogu primijeniti u kombinaciji s beta-laktamskim antibioticima radi sinergističkog učinka. Kinoloni (norfloksacin) i nitrofurantoin su namijenjeni samo liječenju nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava. Prednosti treba dati nitrofurantoinu zbog nižih stopa rezistencije. Postotak vanokomicin rezistentnih enterokoka (VRE) je nula, zahvaljujući provođenju mjera prevencije i kontrole infekcije.

Dok rezistencija enetrobakterija na karbapeneme predstavlja najveću opa-

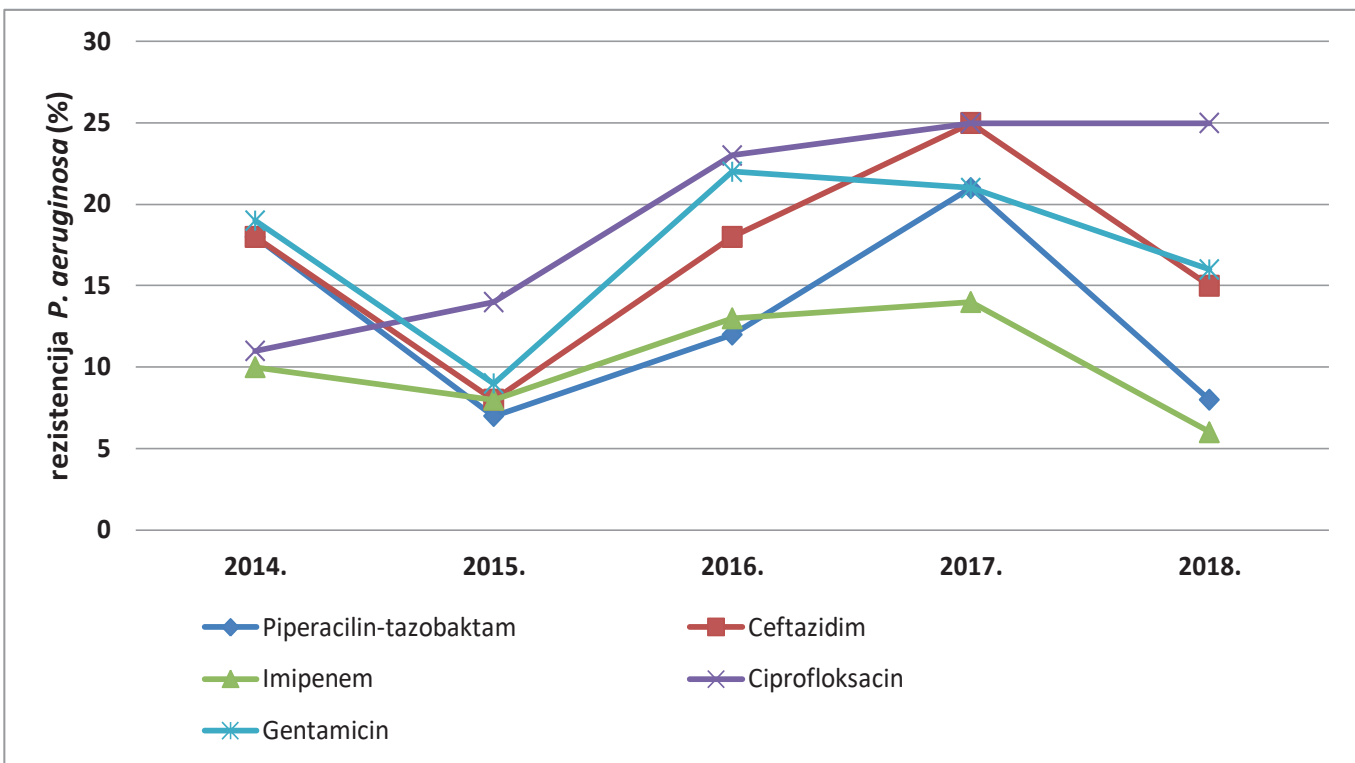
Tablica 5. Antimikrobna rezistencija *Enterococcus faecalis* (izražena u %) u DNŽ

ATB/god	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.
Ampicilin	0	0	0	0	6
Gentamicin30	28	29	20	13	26
Vankomicin	0	0	0	0	0
Nitrofurantoin	1	3	1	0	2
Norfloksacin	25	25	11	7	20

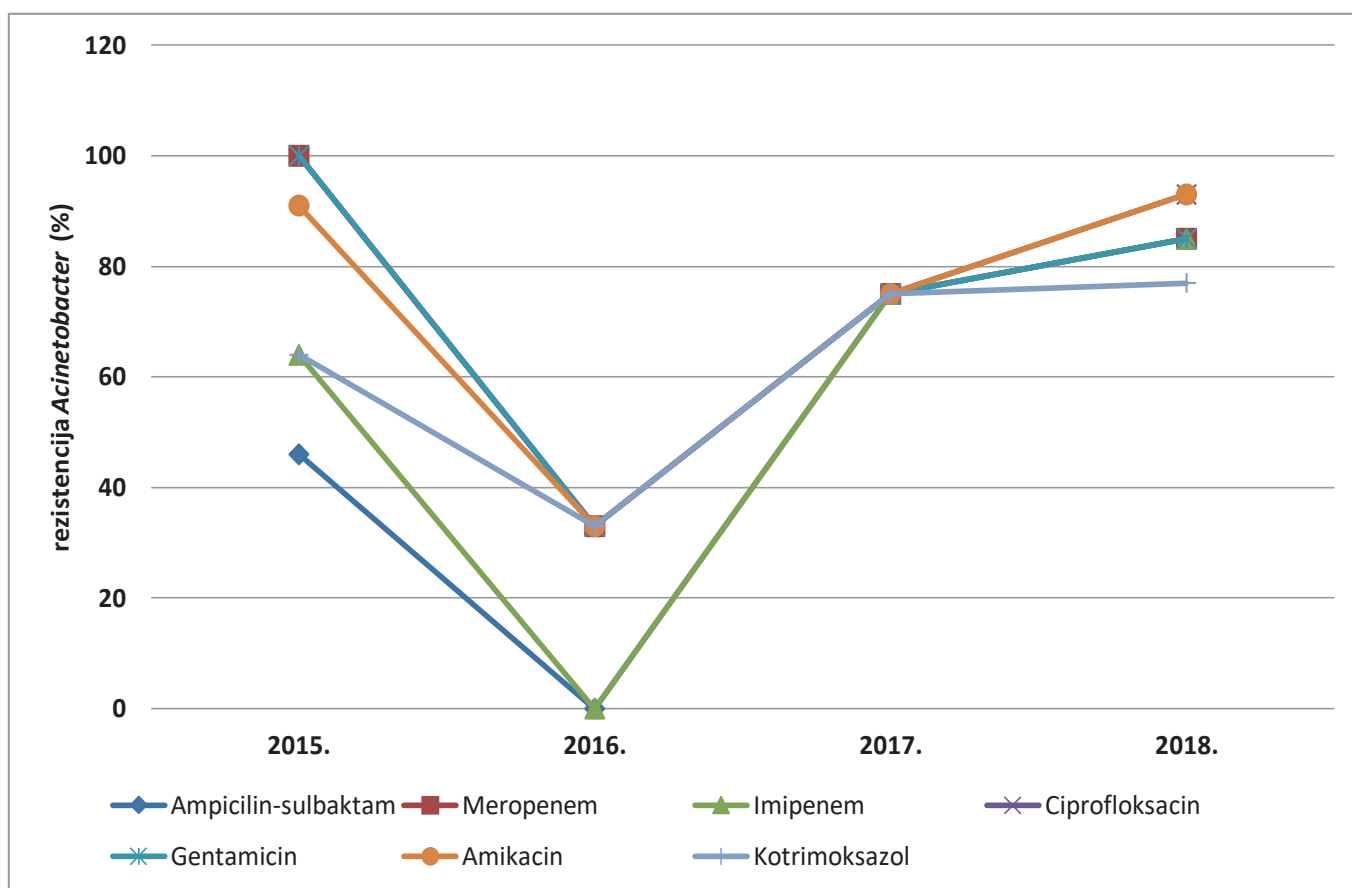
snost koja bi se mogla raširiti u skoroj budućnosti, trenutno najveći problem u Hrvatskoj predstavljaju multirezistentni nonfermentor *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Multirezistentan *Pseudomonas aeruginosa* je čest bolnički patogen, a rjeđe je zastupljen kao uzročnik infekcija u vanbolničkoj sredini. Vanbolnički izolati *Pseudomonasa aeruginose* pokazuju dobru osjetljivost na antipseudomonasne antibiotike prikazani na slici 3. Bolnički izolati iskazuju višu i promjenjivu stopu rezistencije u ovisnosti o potrošnji antibiotika, te je nužno liječenje provoditi prema nalazu antibiograma. Stope rezistencije *P. aeruginosa* pokazuju stabilne vrijednosti ili lagani trend porasta, a rezistencija na karbapeneme kod *Acinetobacter baumannii* se naglo proširila od 2008. godine u Hrvatskoj. Rezistencija na karbapene-

me i ostale dostupne antibiotike, kao što se vidi iz slike 4, je zadržala visoke stope neosjetljivosti. U Dubrovačko-neretvanskoj županiji postotak stope rezistencije je nepouzdan zbog premalo izolata, no oni sojevi *A. baumannii* koji se izoliraju su visoko rezistentni.

Uloga mikrobiološkog laboratorija u kontroli višestruko otpornih mikroorganizama je u primjeni međunarodno prihvaćene metode za brzu i točnu identifikaciju i testiranje osjetljivosti mikroorganizama na antimikrobne lijekove te restriktivnoj interpretaciji antimikrobnih lijekova u nalazima u skladu s lokalnim smjernicama uz poticanje uporabe antibiotika uskog spektra. Nadzor multirezistentnih mikroorganizama uspostavljanjem laboratorijskog sustava praćenja, pomaže timu za kontrolu infekcija u epidemiološkom praćenju i



Slika 3. Antimikrobna rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* (izražena u %) u DNŽ



Slika 4. Antimikrobna rezistencija *Acinetobacter baumannii* (izražena u %) u DNŽ

mjerenu učinkovitost intervencija. Kliničari trebaju preuzeti odgovornost za racionalno propisivanje antibiotika kako bi se spriječio nastanak mikroorganizama otpornih na antibiotike (MRSA, ESBL, VRE i sl.). Antibiotike treba propisivati s dobrim kliničkim razlogom, a ne „za svaki slučaj“. Ako je antibiotska terapija propisana empirijski, onda mora biti svakodnevno nadzirana. Potrebno je zamijeniti antibiotik antibiotikom užega spektra kada mikrobiološki rezultati budu dostupni ili prekinuti terapiju ako je infekcija isključena. Da bismo očuvali djelotvornost antibiotika potreban je kritičniji pristup interpretaciji mikrobioloških nalaza i primjene antibiotika.

Zaključno, u Dubrovačko-neretvanskoj županiji sporadično se javljaju infekcije izazvane MRSA sojevima, ESBL sojevima, enterobakterijama koje proizvode karbapenemaze te multirezistentnim i panrezistentnim nonfermentorima. Zahvaljujući dobro organiziranoj mreži za praćenje rezistencije, u Dubrovačko-neretvanskoj županiji smo uspješno ograničili širenje sojeva koji proizvode karbapenemaze i MRSA sojeve. Budući da je u našoj županiji vrlo mali broj izolata, svega nekoliko slučajeva, stopa rezistencije na vankomicin rezistentne *Enterococcus faecium* (VRE) još uvijek se ne prikazuje kao postotak rezistencije. No, dolaze novi sojevi s novim mehanizmima rezistencije te se nadamo da ćemo daljnjim ustrajnim radom na praćenju rezistencije i dobroj suradnji sa svima koji antibiotike propisuju, izdaju ili konzumiraju uspjeti usporiti razvoj rezistencije i kupiti vrijeme potrebno za istraživanje novih lijekova i novih pristupa borbi protiv infekcija.

Literatura

1. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2014.g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Zagreb, 2015.
2. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2015.g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Zagreb, 2016.
3. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016.g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Zagreb, 2017.
4. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017.g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Zagreb, 2018.
5. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018.g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Zagreb, 2019.



POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U EUROPI I HRVATSKOJ

mr. Ankica Džono Boban
dr. med. spec. javnog zdravstva

Zavod za javno zdravstvo
Dubrovačko-neretvanske županije

Bakterije su jednostanični mikroorganizmi, mikroskopske veličine, metabolički vrlo aktivni i uzročnici mnogih bolesti. Žive i razmnožavaju se u različitim okruženjima (tlu, moru, ljudskom tijelu, životinjskom organizmu i drugdje). Bakterije koje su dio fiziološke flore čovjeka i životinja nalaze se na koži, u usnoj i nosnoj šupljini, crijevima i nekim drugim dijelovima tijela te su bezopasne. To su tzv. nepatogene bakterije, koje su korisne u različitim procesima u organizmu, a neke i u očuvanju zdravlja (npr. probiotici vrste *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*). Bakterije koje mogu uzrokovati bolest su patogene bakterije, a mogu se prenijeti različitim

izlučevinama (stolica, urin, slina, kašalj, povraćanje), prljavim rukama, krvlju, zagađenom vodom, hranom ili zrakom. Prvi opis bakterije dao je Anton van Leeuwenhoek 1677. godine. Pronalazak antibiotika (lijeka za liječenje bakterijskih infekcija) smatra se jednim od najuspješnijih dostignuća u povijesti medicine. Početak antimikrobne ere povezan je s imenima dvaju znanstvenika, Paulom Ehrlichom i Alexanderom Flemingom. Ehrlichov koncept „magičnog metka“ temeljio se na zamisli o selektivnom uništavanju mikroba koji uzrokuju bolest sintetiziranjem kemijskih spojeva, a da pri tom neće doći do oštećenja organizma domaćina (1).

Godine 1928. Flemingovo otkriće antibiotika penicilina iz gljivice *Penicillium notatum* bilo je slučajno. On nije vjerovao u učinkovitost lijeka, zbog njegovog sporog djelovanja. Ipak se to otkriće pripisuje Flemingu, iako su druga dva znanstvenika Howard Florey i Ernest Chain usavršili formulu penicilina u djelotvorni antibiotik. Između pedesetih i sedamdesetih godina 20. stoljeća bilo je zlatno razdoblje u otkrivanju brojnih novih antibiotika.

Iako je većina bakterijskih infekcija, nakon otkrića antibiotika, bila stavljena pod kontrolu, ta je ravnoteža danas krhka štoviše dobro poljuljana. Mikro-

organizmi, kao uzročnici bolesti, koji su bili pod kontrolom antibiotika, razvili su tijekom niza godina raznolike zaštitne mehanizme na antibiotike. Razvila se otpornost (rezistencija) mikroba na antibiotike tzv. **antimikrobna rezistencija**. Infekcije zbog bakterija otporne na antibiotike već ugrožavaju suvremenu zdravstvenu skrb. Postale su prijetnja širom svijeta, što je pokrenulo razvoj koordiniranih i sveobuhvatnih nacionalnih, europskih i globalnih planova protiv antimikrobne rezistencije.

Razvoj antimikrobne rezistencije doveo je i do smrtnih slučajeva. Danas su stope smrtnosti zbog bakterijskih infekcija otpornih na antimikrobne lijekove visoke. Europski centar za kontrolu i prevenciju bolesti (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) procjenjuje da svake godine u zemljama članicama EU i Europskog gospodarskog prostora (EEA)

umire oko 33.000 osoba zbog infekcija uzrokovane rezistentnim bakterijama te se opterećenje tim bolestima može usporediti s opterećenjem koje zajedno obuhvaćaju gripa, tuberkuloza i HIV/AIDS (2).

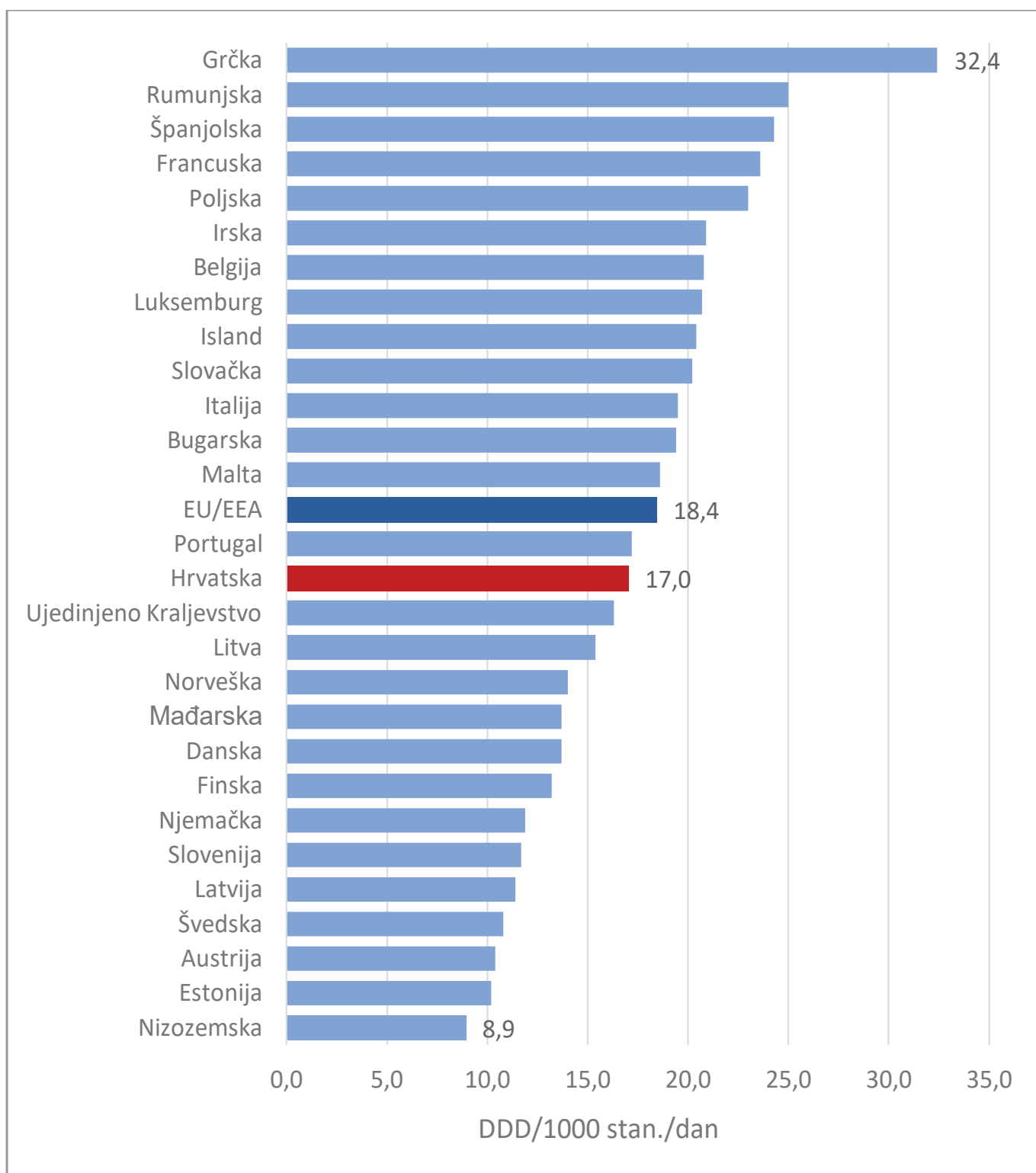
Velika studijska analiza u zemljama članicama EU/EEA, objavljena u Lancetu 2019. godine, procjenjuje da je 63,5% slučajeva infekcije s rezistentnim bakterijama u 2015. godini povezano sa zdravstvenom zaštitom (3). To je rezultiralo sa 72,4% smrtnih slučajeva zbog tih infekcija. S tim je otvoreno pitanje hitnog rješavanja antimikrobne rezistencije kao pitanje sigurnosti pacijenata. U studiji je bilo obuhvaćeno pet tipova infekcija: septikemija, infekcije urinarnog trakta, respiratornog trakta, kirurške infekcije i druge infekcije. Utvrđene su razlike među državama u udjelu bakterijskih infekcija rezistentnih na antibiotike, a iskazano kao godine izgubljenog

zdravog života zbog nesposobnosti odnosno bolesti (*Disability Adjusted Years of Life*, DALY). 67,9% svih godina izgubljenog zdravog života zbog nesposobnosti odnosno bolesti uzrokovano je infekcijama sa četiri rezistentne bakterije, a to su *Escherichia coli* (*E. coli*) rezistentna na treću generaciju cefalosporina, MRSA (meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na karbapeneme i *Klebsiella pneumoniae* rezistentna na treću generaciju cefalosporina. Infekcije uzrokovane bakterijama rezistentnim na karbapeneme ili kolistin čine najveći udio od 38,7% ukupnih DALY-a. Naime, usprkos niskoj učestalosti *K. pneumoniae* rezistentne na karbapeneme, ta bakterija čini veliko opterećenje zbog visoke smrtnosti. Italija i Grčka imaju najveće opterećenje infekcijama uzrokovanih bakterijama otpornim na antibiotike s udjelom od 21,3% od ukupnih EU/EEA DALY-a na 100 000 stanovnika.

Tablica 1. Procjena godišnjeg opterećenja infekcijama uzrokovane odabranim bakterijama rezistentnim na antibiotike, zemlje EU/EEA, 2007. - 2015.*

Rezistencija	Medijan broja infekcija		Medijan broja atributivnih smrti		Faktor povećanja broja atributivnih smrti 2015./2007.
	2007.	2015.	2007.	2015.	
<i>Escherichia coli</i> rezistentna na treću generaciju cefalosporina	70 276	285 758	2139	8750	4,12
<i>E. coli</i> rezistentna na karbapeneme	543	2616	29,2	141	4,76
<i>Klebsiella pneumoniae</i> rezistentna na treću generaciju cefalosporina	16 474	64 980	891	3508	3,95
<i>K. pneumoniae</i> rezistentna na karbapeneme	2535	15 910	341	2094	6,16
<i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> rezistentni na vankomicin	8277	15 917	538	1065	1,95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> rezistentan na karbapeneme	17 972	59 529	1216	4008	3,29
<i>P. aeruginosa</i> rezistentan na više antibiotika	5603	8749	357	556	1,55
Meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>	112 782	143 947	5340	6810	1,28
<i>Streptococcus pneumoniae</i> rezistentan na penicilin	2183	2817	134	171	1,28
<i>S. pneumoniae</i> rezistentan na penicilin i makrolide	1916	2386	118	145	1,25
UKUPNO	239 238	602 609	11 144	27 249	2,46

*Tablica preuzeta i prilagođena za prikaz. Izvor: Cassini A i sur. (3)

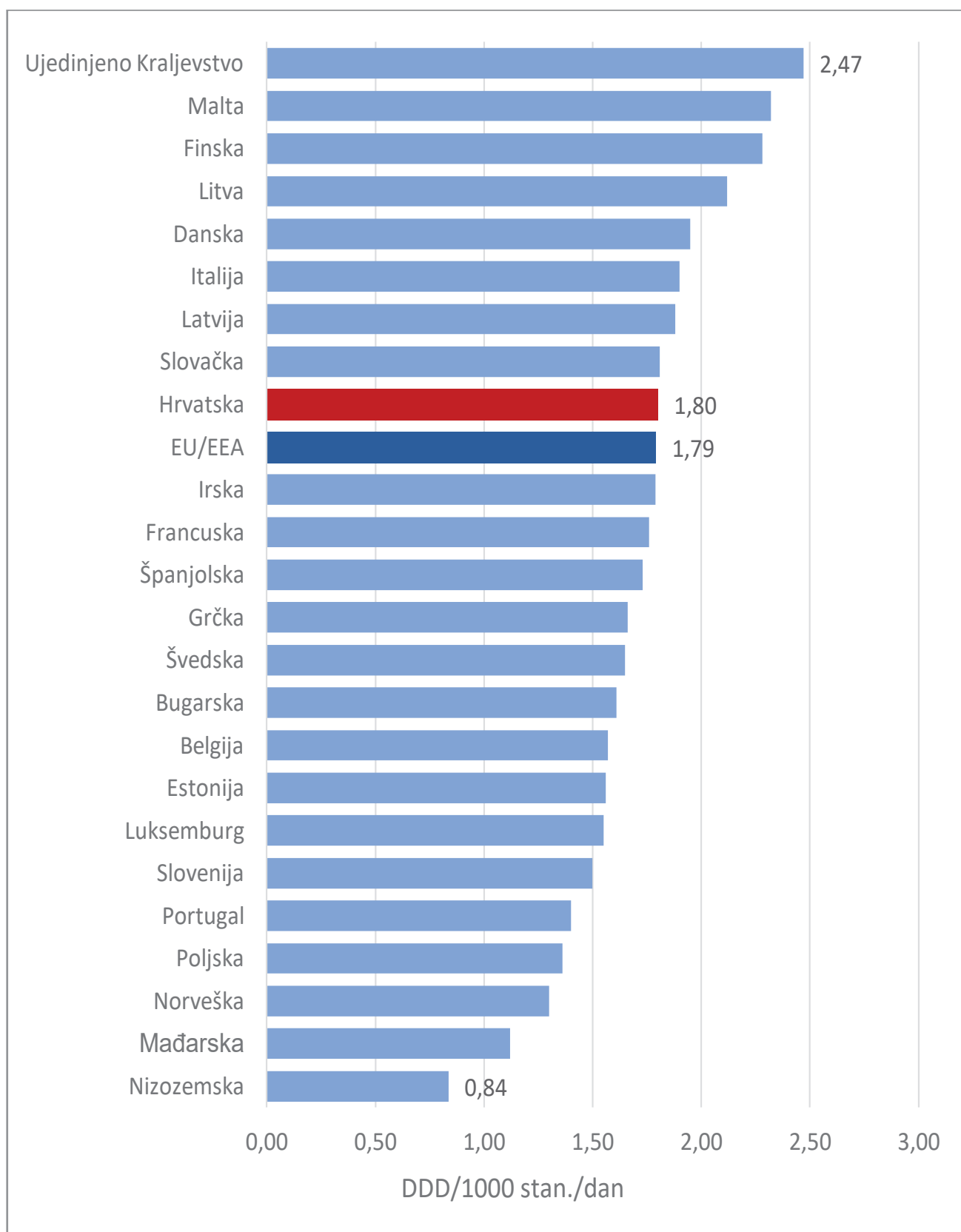


Slika 1. Vanbolnička potrošnja antibiotika za sustavnu upotrebu (ATK skupina J01) u Europi u 2018., prikazano kao DDD/1000 stan./dan

Portugal i Malta imaju znatno opterećenje zbog infekcije MRSA-om, Irska zbog vankomicin rezistentnog *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*, Španjolska i Slovenija zbog rezistentnog *Streptococcus pneumoniae*. U Hrvatskoj, Bugarskoj i Mađarskoj više od 40% opterećenja nastalo je zbog infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnim na antibiotike karbapeneme ili kolistin,

dok je ukupni teret u tim zemljama bio sličan prosjeku EU/EEA. U razdoblju od 2007. do 2015. godine porastao je udio DALY-a uzrokovanih infekcijama bakterija otpornih na karbapeneme s 18% u 2007. na 28% u 2015. godini. Udvostručio se i udio DALY-a zbog *K. pneumoniae* i *E. coli* otpornih na karbapeneme, sa 4,3% na 8,8%.

Prema istoj studiji, u razdoblju između 2007. i 2015. godine u zemljama EU/EEA broj smrtnih slučajeva zbog infekcija uzrokovane bakterijama rezistentnim na antibiotike porastao je za 2,5 puta. Najviše je porastao broj smrtnih slučajeva zbog infekcije s *K. pneumoniae* rezistentnom na karbapeneme (6,16 puta) (tablica 1) (3). Rezultati ove studije pokazuju da su sve dobne skupine



Slika 2. Bolnička potrošnja antibiotika za sistemske upotrebu (ATK skupina J01) u Europi u 2018., prikazano kao DDD/1000 stan./dan

pogođene infekcijama s bakterijama otpornim na antibiotike, iako je njihov teret značajno veći kod dojenčadi nego u bilo kojoj drugoj dobnoj skupini. Među odraslima, teret raste s godinama, što ukazuje na to da bi starenje stanovniš-

tva EU/EEA moglo rezultirati povećanim opterećenjem. Kod odraslih i mlađih odraslih osoba uglavnom se radilo o infekcijama s bakterijama rezistentnim na karbapeneme i kolistin.

Potrošnja svih lijekova, pa tako i antibiotika, izražava se putem **definirane dnevne doze (DDD)** koja predstavlja prosječnu dozu održavanja lijeka kod njegove glavne indikacije u odraslog bolesnika. Tako se potrošnja antibiotika

može prikazati kao DDD na 100 bolno-pskrbnih dana (BOD) ili DDD na 1000 stanovnika na dan. Potrošnja lijekova prati se u skladu s anatomsko-terapijsko-kemijskom klasifikacijom lijekova (ATK klasifikacija) u kojoj se skupina J01 odnosi na lijekove za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu.

J01 Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu

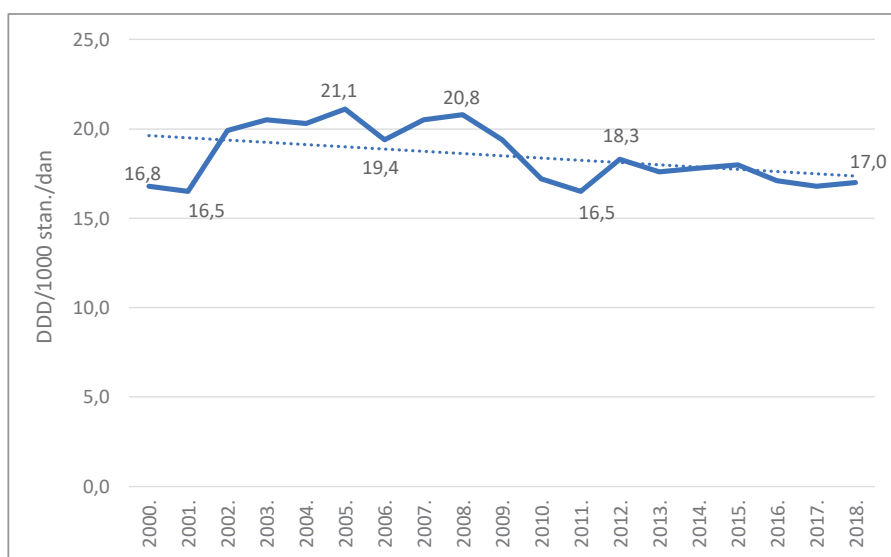
- J01A Tetraciklini
- J01B Kloramfenikoli
- J01C Beta-laktamski penicilini
- J01D Cefalosporini
- J01DH Karbapenemi
- J01E Sulfonamidi i trimetoprim
- J01F Makrolidi i linkozamidi
- J01G Aminoglikozidi
- J01M Kinoloni
- J01X Ostali antibiotici.

Potrošnja antibiotika u Europi u 2018. godini

U 2018. godini u zemljama EU/EEA prosječna ukupna potrošnja antibiotika (bolnička i vanbolnička) za liječenje sustavnih bakterijskih infekcija (ATK skupina J01) iznosila je 20,1 DDD/1000 stanovnika/dan (23,1 u 2017.), od najmanje 9,7 u Nizozemskoj do najviše 34,0 u Grčkoj (4). Ukupna potrošnja antibiotika u Hrvatskoj je nešto ispod prosječne europske razine i iznosi 18,8 DDD/1000 sta./dan (18,6 u 2017.).

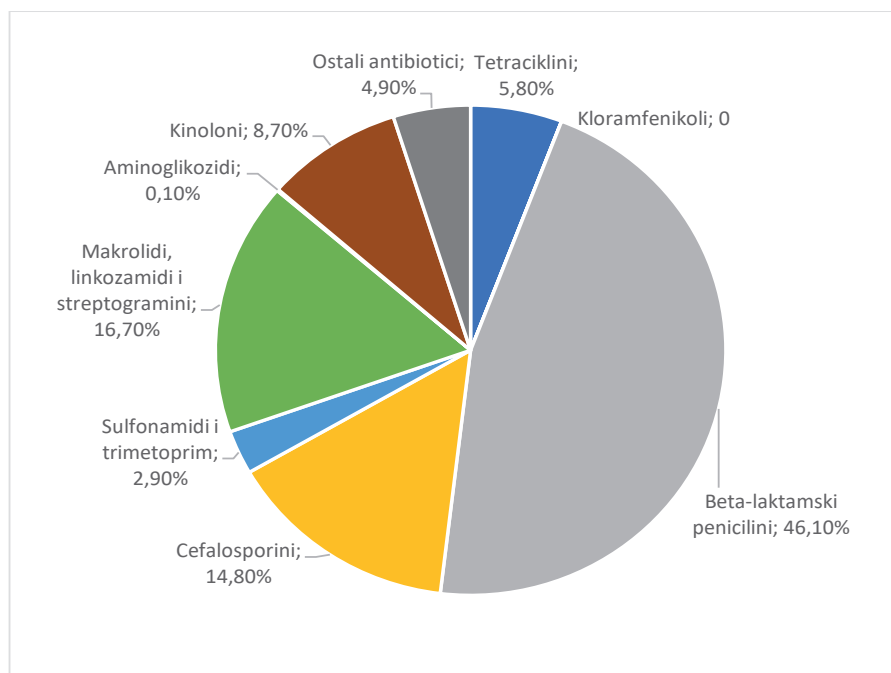
Vanbolnička potrošnja antibiotika u Europi u 2018. godini

Prosječna vanbolnička potrošnja (potrošnja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti) na razini zemalja EU/EEA u 2018. godini bila je 18,4 DDD/1000 stan./dan. Kretala se od 8,9 DDD/1000 stan./dan u Nizozemskoj do 32,4 u Grčkoj, slika 1 (4). U Hrvatskoj je bila 17,0 DDD/1000 stan./dan, malo ispod europskog prosjeka. Najčešće korišteni antibiotici u vanbolničkoj potrošnji su beta-laktamski penicilini (J01C) u rasponu od 25,0% u Slovačkoj do 67,3% u Danskoj (Hrvatska 46,1%). I udjeli drugih skupina antibiotika vrlo variraju među europskim zemljama:

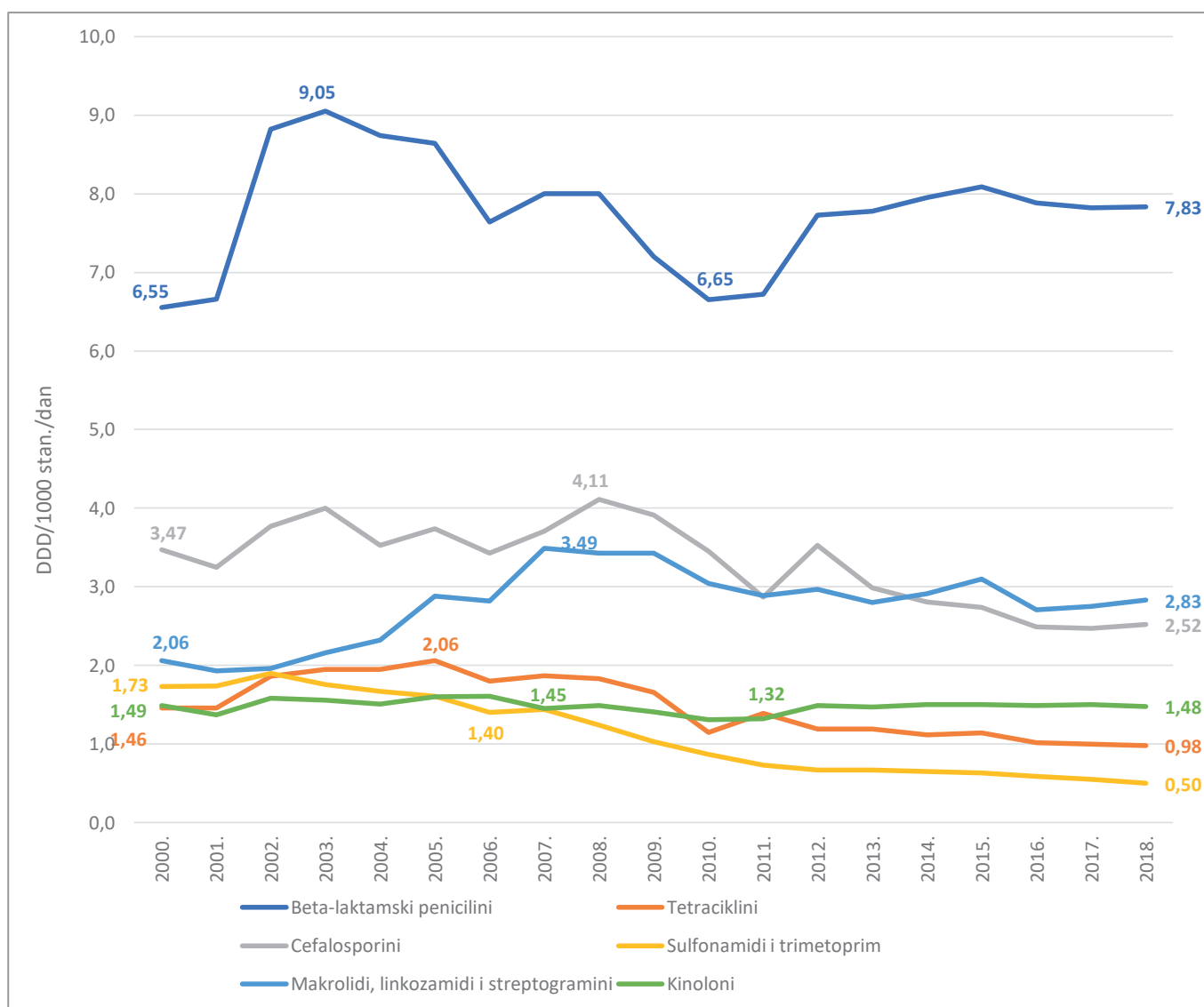


Slika 3. Trend vanbolničke potrošnje antibiotika u Hrvatskoj, 2000. - 2018., prikazano kao DDD/1000 stan./dan

- udio tetraciklina (J01A) od 2,6% u Italiji do 28,4% u Ujedinjenom Kraljevstvu (Hrvatska 5,8%),
- udio cefalosporina (J01D) od 0,2% u Danskoj do 30,7% u Slovačkoj (Hrvatska 14,8%),
- udio sulfonamida i trimetoprima (J01E) od manje od 0,1% u Litvi do 12,0% na Islandu (Hrvatska 2,9%),
- udio makrolida i linkozamida (J01F) od 4,6% u Švedskoj do 26,1% u Poljskoj (Hrvatska 16,7%),
- udio kinolona (J01M) od 2,3% u Norveškoj do 16,8% u Mađarskoj (Hrvatska 8,7%).



Slika 4. Udio antibiotika prema ATK-klasifikaciji u vanbolničkoj potrošnji u Hrvatskoj u 2018. godini



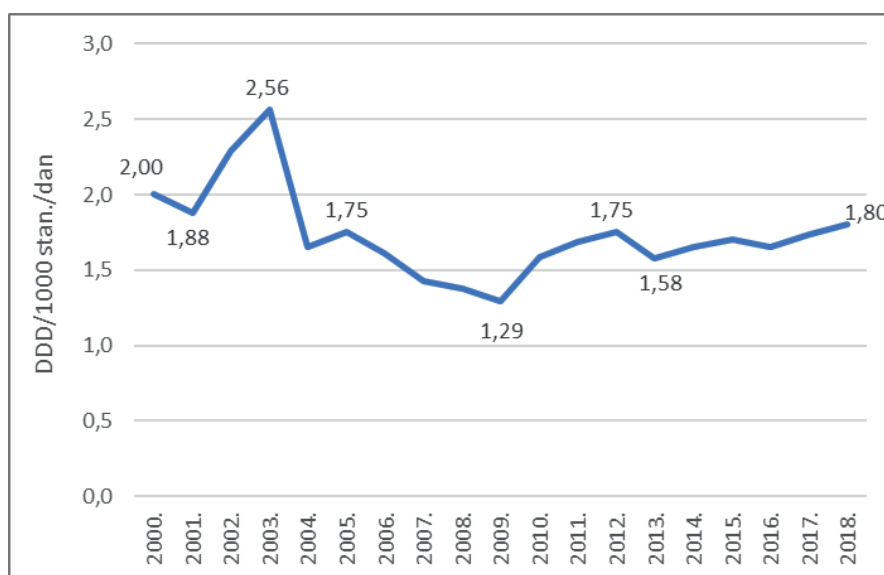
Slika 5. Trend vanbolničke potrošnje antibiotika u Hrvatskoj prema ATK-klasifikaciji, 2000. - 2018.

Bolnička potrošnja antibiotika u Europi u 2018. godini

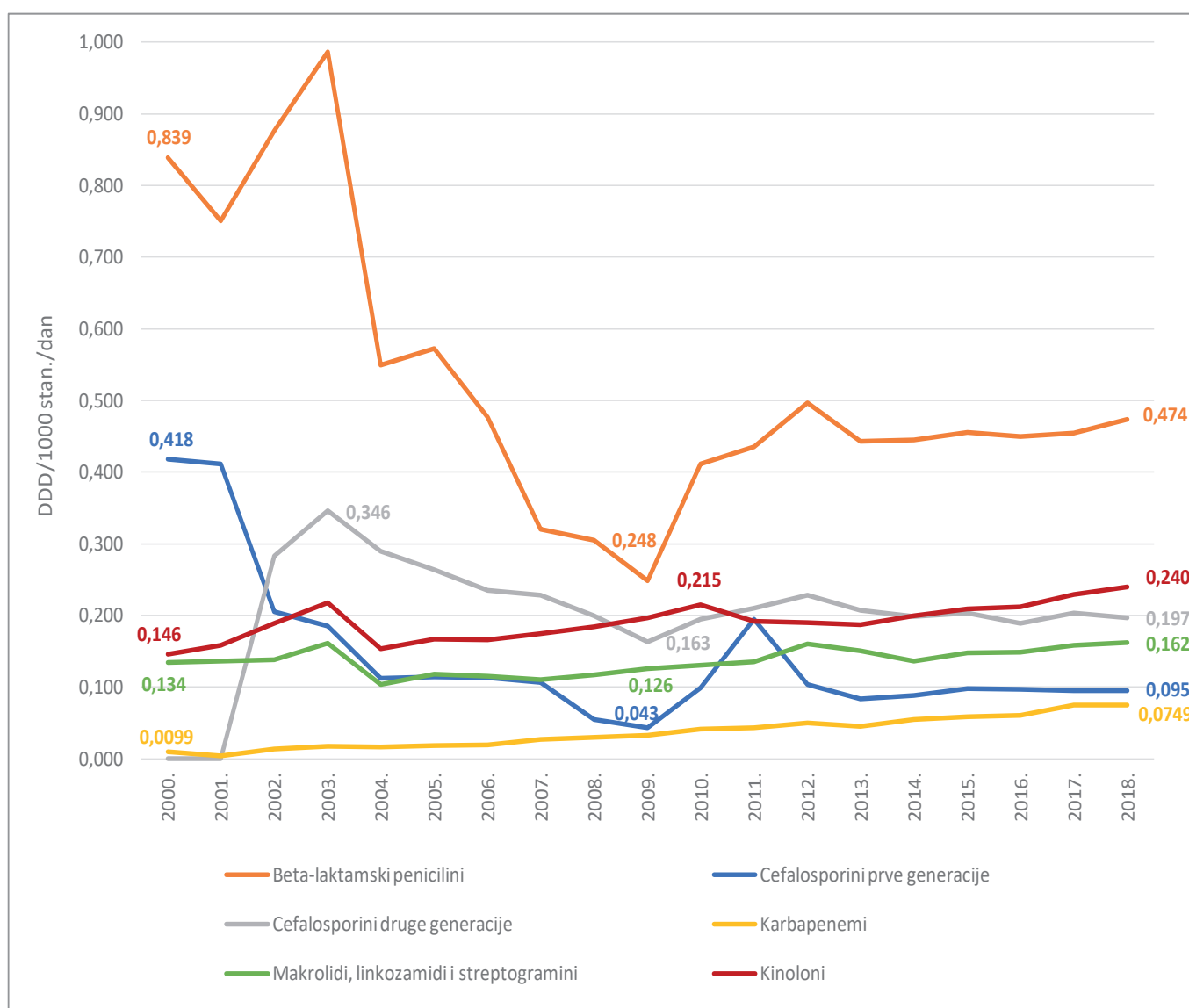
Prosječna bolnička potrošnja antibiotika u zemljama EU/EEA u 2018. godini bila je 1,79 DDD/1000 stan./dan (od 0,84 u Nizozemskoj do 2,47 u Ujedinjenom Kraljevstvu), slika 2 (4). U Hrvatskoj je bila 1,80 DDD/1000 stan./dan.

Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj

Podaci za analizu potrošnje antibiotika u Hrvatskoj korišteni su iz Europske mreže za nadzor antimikrobne potrošnje (ESAC-net, *The European Surveillance System*), koja prikuplja podatke iz zemalja EU/EEA (5). Stopa vanbolničke potrošnje antibiotika u Hrvatskoj pokazuje oscilacije u promatranom



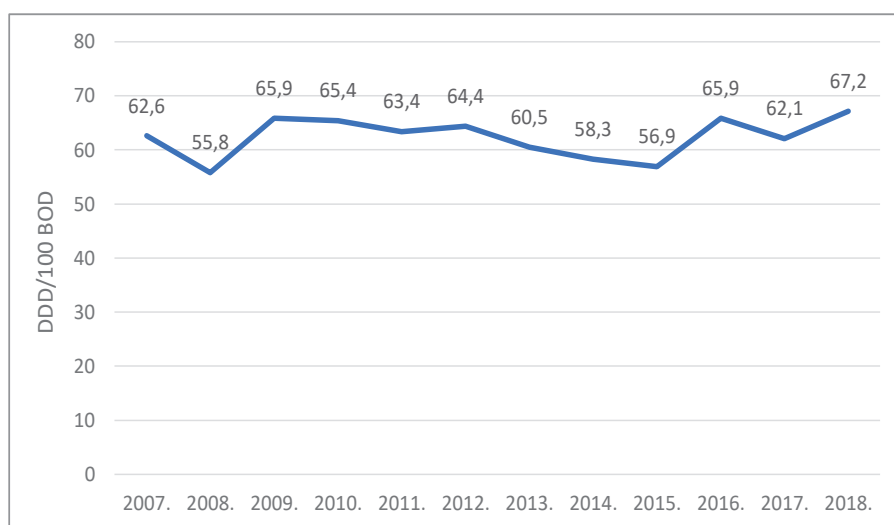
Slika 6. Trend bolničke potrošnje antibiotika u Hrvatskoj, 2000. - 2018., prikazano kao DDD/1000 stan./dan



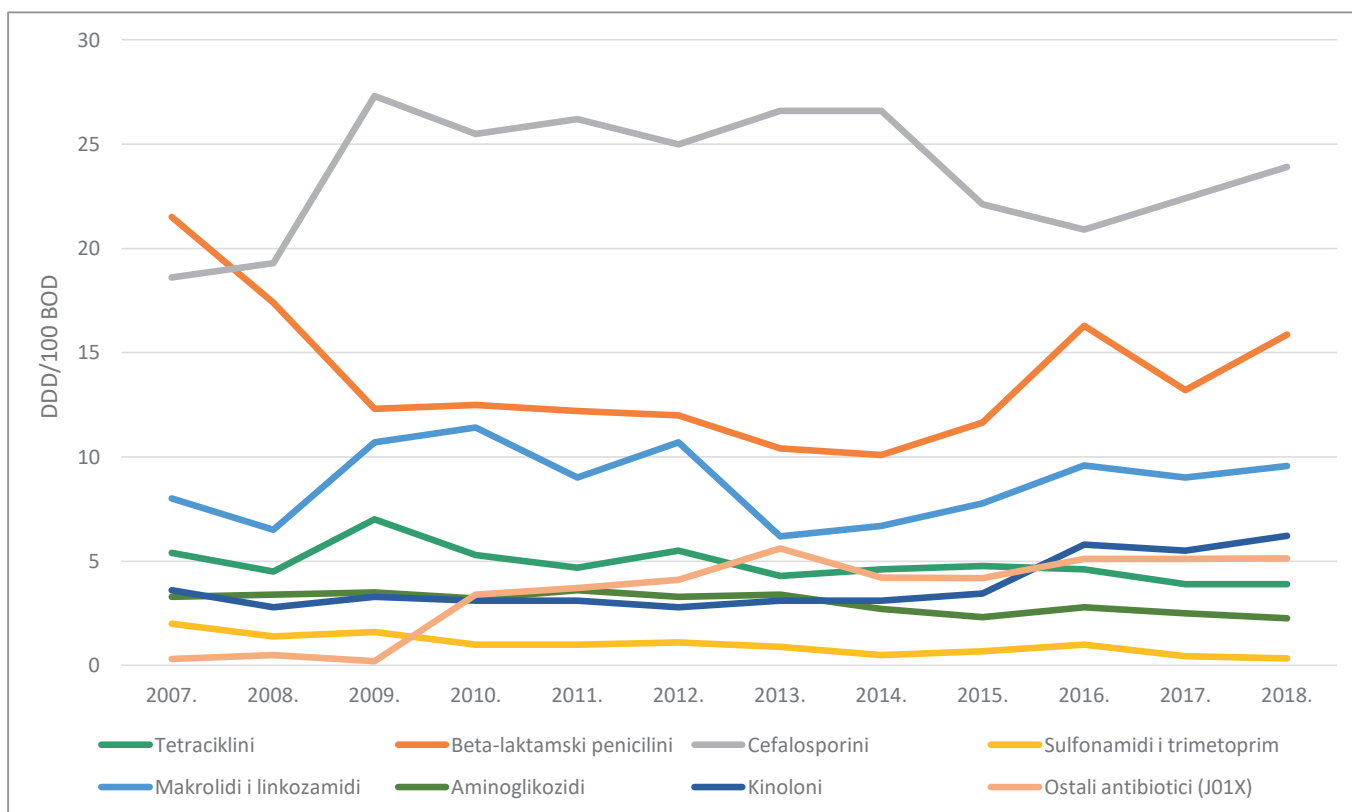
Slika 7. Trend bolničke potrošnje odabranih antibiotika u Hrvatskoj, 2000. - 2018.

razdoblju (2000.-2018.). Ipak, može se reći da je od 2000. do 2008. godine prevladavao uzlazni trend, a nakon toga silazni (slika 3). Prema ATK-klasifikaciji najčešći antibiotici u vanbolničkoj potrošnji u 2018. godini su beta-laktamski penicilini s udjelom od 46,1%, makrolidi i linkozamidi 16,7% te cefalosporini 14,8% (slika 4). Vanbolnička potrošnja beta-laktamskih penicilina ima uzlazni trend od 2011. godine (slika 5). Značajan silazni trend bilježi se kod potrošnje cefalosporina (J01D), tetraciklina (J01A) te sulfonamida i trimetoprima (J01E).

Bolnička potrošnja antibiotika u Hrvatskoj u 2018. godini iznosi 1,8 DDD/1000 stan./dan, malo manje nego 2000. godine (slika 6). Nakon najviše vrijednosti 2003. g. (2,56 DDD/1000 stan./dan),



Slika 8. Trend ukupne potrošnje antibiotika u OB Dubrovnik 2007. - 2018. izraženo u DDD/100 BOD



Slika 9. Trend potrošnje antibiotika u OB Dubrovnik prema ATK-klasifikaciji 2007. - 2018. izraženo u DDD/100 BOD

uslijedio je pad potrošnje do 2009 g. (1,29). Od 2010. prisutan je statistički značajan trend porasta potrošnje antibiotika. Kontinuirano je prisutan uzlazni trend bolničke potrošnje kinolona i karbapenema, a zadnjih deset godina i beta-laktamskih penicilina te makrolida, linkozamida i streptogramina (slika 7).

Potrošnja antibiotika u Dubrovačko-neretvanskoj županiji

Prema podacima Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike Ministarstva zdravstva potrošnja antibiotika u općim bolnicama u RH kreće se u širokom rasponu od 41,0 do 85,1 DDD/100 BOD, što odražava velike razlike u propisivanju antibiotika u ovoj skupini bolnica (6). U OB Dubrovnik u 2018. godini potrošnja je iznosila 67,2 DDD/100 BOD (62,6 DDD/100 BOD u 2007. godini), slika 8. U razdoblju od 2007. do 2018. godine najviše je porasla potrošnja kinolona, cefalosporina, makrolida i linkozamida te potrošnja ostalih antibiotika u skupini J01X, slika

9. Vanbolnička potrošnja antibiotika od 2016. do 2018. godine u Dubrovačko-neretvanskoj županiji uglavnom ne pokazuje značajnih promjena (slika 10).

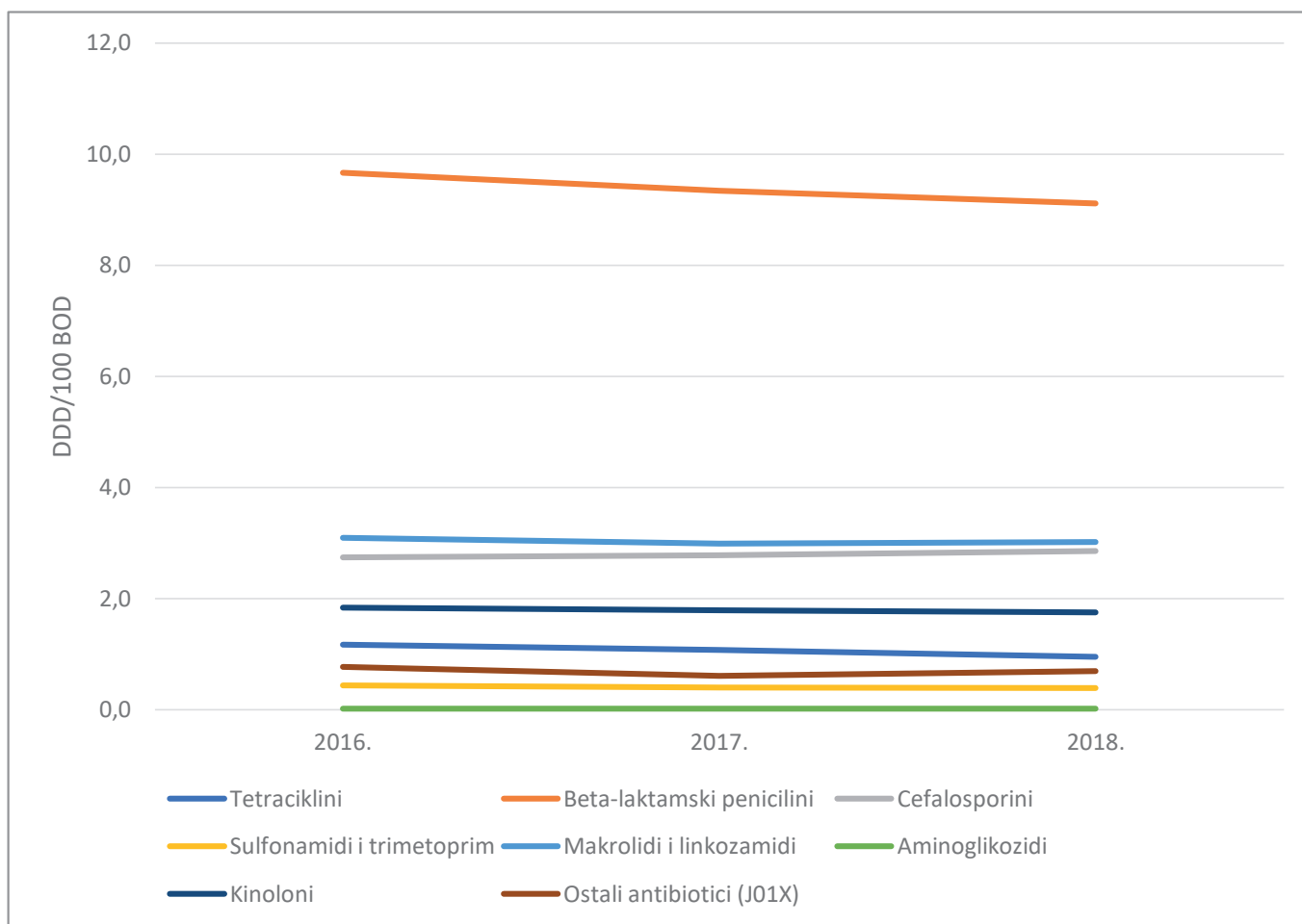
ZAKLJUČAK

Antimikrobna rezistencija je ozbiljna prijetnja javnom zdravlju, a potrošnja antibiotika je glavni pokretač te rezistencije. Stoga je sustavno epidemiološko praćenje potrošnje antibiotika i antimikrobne rezistencije od javnozdravstvenog značaja, što će poslužiti za izradu strategija za poboljšanje upotrebe antibiotika, sprečavanje razvoja antimikrobne rezistencije i postizanja boljih ishoda kod bolesnika. U nekoliko zemalja EU/EEA (među kojima je i Hrvatska) opaža se statistički značajan porast trenda potrošnje antimikrobnih lijekova iz posljednje linije, poput karbapenema i polimiksina, što bi trebao biti pokazatelj da su u tim zemljama potrebne snažnije mjere upravljanja antibioticima.

Vanbolnička potrošnja antibiotika u Hrvatskoj pokazuje silazni trend. Izuzetak

je potrošnja beta-laktamskih penicilina, koja pokazuje uzlaznu putanju od 2010. godine. Bolnička potrošnje kinolona i karbapenema ima kontinuirani uzlazni trend, a trend porasta zadnjih deset godina vidljiv je i kod bolničke potrošnje beta-laktamskih penicilina te makrolida, linkozamida i streptogramina. Vanbolnička potrošnja antibiotika zadnje tri godine u Dubrovačko-neretvanskoj županiji ne pokazuje značajnih promjena, osim laganog pada potrošnje beta-laktamskih penicilina. U bolničkoj potrošnji antibiotika u DNŽ bilježi se porast od 2015. do 2018. godine.

Odgovorna uporaba antimikrobnih lijekova, posebno onih širokog spektra, trebala bi biti visoki prioritet u nacionalnim programima upravljanja antimikrobnim sredstvima. Infekcije uzrokovane bakterijama rezistentnim na antibiotike mogle bi se umanjiti odgovarajućim preventivnim mjerama i kontrolom suzbijanja infekcija, kao i upravljanjem antibioticima u zdravstvenim ustanovama.



Slika 10. Vanbolnička potrošnja antibiotika u DNŽ prema ATK-klasifikaciji 2016. - 2018. izraženo u DDD/100 BOD

Literatura

1. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* 2010;1:134. 10.3389/fmicb.2010.00134
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). "33,000 people die every year due to infections with antibiotic-resistant bacteria." *ScienceDaily*, 2018. Dostupno: www.sciencedaily.com/releases/2018/11/181106104213.htm Datum pristupa: 18. rujna 2019.
3. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:56-66.
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country> Datum pristupa: 25. listopada 2019.
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/trend-country> Datum pristupa: 25. listopada 2019.
6. Tambić Andrašević A, i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2019.



EMPIRIJSKO LIJEČENJE RESPIRATORNIH I URINARNIH INFEKCIJA U VRIJEME RASTUĆE REZISTENCIJE BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE



Rezistencija bakterija na antibiotike

Posljednjih 80 godina, antibiotici su nezaobilazni u svakodnevnoj izvanbolničkoj i bolničkoj skrbi. Brojni kirurški zahvati u abdominalnoj kirurgiji, kardiokirurgiji, neurokirurgiji, ortopediji, transplantacijskoj medicini, onkološkoj kemoterapiji, neonatologiji ne bi bili mogući bez korištenja antibiotika, zbog visokog morbiditeta i mortaliteta tijekom navedenih procedura. Nažalost svjedoci smo također rastuće rezistencije na antibiotike i smanjenog razvoja novih antibiotika. Prije više od 70 godina Alexander Fleming je upozorio kako će prekomjerna upotreba penicilina dovesti do bakterija otpornih na penicilin i kako će pacijenti zbog toga umirati (1, 2).

Rezistencija bakterija na antibiotike predstavlja prioritetni globalni javnozdravstveni problem. Pretjerana i neprimjerena uporaba antibiotika te širenje i prijenos rezistentnih bakterija među ljudima, među životinjama, iz-

među ljudi, životinja i okoliša glavni su razlozi razvoja rezistencije bakterija na antibiotike. Uzročno posljedična veza između potrošnje antibiotika i rezistencije bakterija je dokazana u brojnim istraživanjima (3, 4, 5, 6). Posljedice koje rezistencija bakterija na antibiotike ima u liječenju infekcija su neuspjeh terapije, širenje rezistentnih sojeva i povećani troškovi liječenja. Rastuća rezistencija bakterija na antibiotike može se usporiti kritičkim propisivanjem antibiotika.

Kod odlučivanja oko izbora empirijske antibiotske terapije treba uzeti u obzir zbirne podatke o lokalnoj rezistenciji bakterija. U Hrvatskoj sveobuhvatne podatke ima Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike. Potrošnja antibiotika, izražena u definiranim dnevnim dozama (DDD), u Hrvatskoj se prati od 2000. godine i Hrvatska je uključena u europski projekt European Surveillance of Antimicrobial Consump-

Prim. dr. sc. Ljiljana Betica Radić
dr. med. spec. infektologije

Opća bolnica Dubrovnik

tion (ESAC). Odbor za praćenje rezistencije na antibiotike prati izvanbolničku i bolničku potrošnju antibiotika. Poznato je da bolnička potrošnja iznosi samo 10% ukupne potrošnje ali je značajna po strukturi potrošnje antibiotika i po tomu što liječnici primarne zdravstvene zaštite često slijede propisivačke navike bolničkih liječnika. Od 90% antibiotika koji se propišu bolesnicima liječenim izvan bolnica, najviše antimikrobnih lijekova se propiše za respiratorne i urinarne infekcije, često za blage infekcije ili infekcije koje nisu uzrokovane bakterijama (4, 7).

Pristup liječenju respiratornih infekcija

Respiratorne infekcije najčešći su razlog za posjet liječniku i glavni razlog za propisivanje antibiotika u svijetu i kod nas. U djelatnostima primarne zdravstvene zaštite, bolesti dišnog sustava su na prvom mjestu s udjelom od 18%, među kojima prednjače akutne respiratorne infekcije (3, 4, 8, 9).

Infekcije gornjih dišnih puteva, kao što je grlobolja i akutni sinusitis, većinom su virusne etiologije i u velikom broju prolaze samoizlječenjem, te u pravilu ne zahtijevaju liječenje antibioticima. Najčešći bakterijski uzročnici respiratornih infekcija gornjih dišnih puteva *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (beta hemolitički streptokok grupe A, BHS-A), *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* pokazuju stalni porast rezistencije na uobičajene antibiotike, na koje su do nedavna bili osjetljivi.

Akutni bakterijski sinusitis je upala sinusa koja traje najmanje sedam, ali kraće od 30 dana. Antibiotici se ne smiju propisivati rutinski, jer oko ⅓ akutnih upala prolazi spontano, pa se uz uvjet redovitog nadzora i praćenja može primijeniti model "pažljivog čekanja" (engl. "wait and see") (10).

Grlobolja se obično javlja kao posljedica virusne infekcije često u sklopu infekcije gornjih dišnih puteva. Najčešći uzročnici su virusi (>70%) i gotovo redovito prolazi samoizlječenjem (11, 12, 13). Najčešći bakterijski uzročnik grlobolje je BHS-A (15- 30%). Nalaz asimptomatskih nosilaca kreće se od 6 do 40%. Kliconoše imaju nisku infekcioznost i ne nose rizik za razvoj komplikacija. Duljina terapije je uobičajeno 10 dana radi eradikacije streptokoka iz ždrijela i prevencije nesupurativnih komplikacija kao što su reumatska vrućica i poststreptokokni glomerulonefritis. Brojne studije dokazuju da je kraće trajanje terapije prihvatljivo zbog dobre korelacije između mikrobioloških nalaza i kliničkog oporavka, s obzirom na zanemarivu incidenciju reumatske vrućice.

Kod značajnih sistemskih znakova bolesti vezanih za grlobolju, jednostranog peritonizilitisa, preboljele reumatske vrućice, kod osoba s povećanim rizikom od akutne infekcije (dijabetičari i imunodeficijentne osobe) preporučuje se empirijska uporaba antibiotika (13, 14).

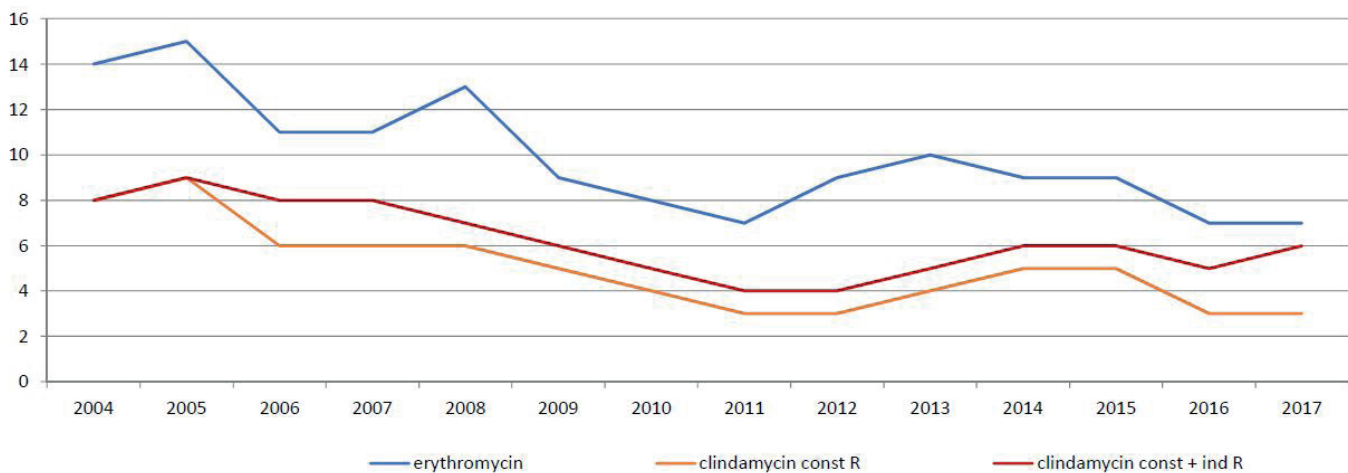
Rezistencija BHS-A na penicilin još nije opisana te je ovaj antibiotik prvi lijek izbora u liječenju streptokoknih infekcija. U osoba preosjetljivih na penicilin makrolidi su alternativa penicilinu, no stečena rezistencija na makrolide može ugroziti ishod terapije. Obzirom na mehanizam rezistencije razlikujemo dva tipa rezistencije na makrolide: **MLS tip rezistencije**, kodiran erm-genima, kada procesom metilacije dolazi do promjene ciljnog mjesta na ribosomu i fenotipski se očituje visokom rezistencijom na sve makrolide, linkozamide i streptogramin B; drugi tip rezistencije je **M tip rezistencije** kodiran mef-genima, koji podrazumijeva aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice tzv. «*efflux*» mehanizam, a fenotipski se očituje samo rezistencijom na makrolide sa 14 i 15 članskom strukturom, MIK za makrolide samo je umjereno povišen, 1-32 mg/l uz očuvanu osjetljivost na klindamicin. U Hrvatskoj je rezistencija BHS-A na makrolide u 2017. g. iznosila 7% (7% u 2016. g., 9% u 2015. g. i 2014. g, 10% u 2013. g., 9% u 2012. g., 7% u 2011. g., 8% u 2010. g., 9% u 2009. g., 13% u 2008. g.). Rezistencija na klindamicin u 2017. iznosila je 6% (konstitutivna 3% i inducibilna 3%) (slika 1).

Pneumonija iz opće populacije, odnosno stečena izvan bolnice, uzrokovana je mikroorganizmima u domicilnim uvjetima u imunokompetentnih osoba, a otprilike jedna trećina zahtijeva hospitalizaciju. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u nas se go-

dišnje registrira oko 60.000 pneumonija, s incidencijom od 1,1 do 1,4%. Najčešći uzročnici izvanbolničke ili domicilne pneumonije su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (8, 15).

Rezistencija pneumokoka na penicilin posredovana je promjenom ciljnog mjesta, proteina koji vežu penicilin, tzv. "penicillin binding protein" (PBP). U rutinskom radu koristi se disk difuzijska metoda testiranja koja može razlučiti samo pneumokoke dobro osjetljive na penicilin od onih smanjene osjetljivosti. Među sojevima smanjene osjetljivosti, visoko rezistentni se mogu razlučiti samo određivanjem MIK penicilina. S obzirom da se MIK ne određuje rutinski, postoji opasnost predimenzioniranja problema rezistencije pneumokoka na penicilin. Umjereno rezistentni sojevi još su dostupni terapiji penicilinom u liječenju.

Prema podacima Odbora za praćenje rezistencije u RH postotak *S. pneumoniae* smanjene osjetljivosti na penicilin u 2017. je bio 23% (23% u 2016.g., 22% u 2015.g., 23% u 2014.g., 31% u 2013.g., 30% u 2012.g., 29% u 2011.g., 24% u 2010.g., 29% u 2009.g., 30% u 2008.g., 26% u 2007.g.), od toga je manje od 5% pokazivalo visoku rezistenciju na penicilin, što praktično znači da samo manje od 5% infekcija dišnih puteva izazvanih pneumokokom nije



Clindamycin const R = konstitutivna rezistencija na klindamicin / *constitutive clindamycin resistance*
 Clindamycin const + ind R = ukupna (konstitutivna + inducibilna) rezistencija na klindamicin / *total (constitutive + inducible) clindamycin resistance*

Slika 1. Beta-hemolitički streptokok grupe A - rezistencija na antibiotike u RH, 2004.-2017. (Izvor: Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017. g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske)

dostupno liječenju penicilinom (16, 17) (slika 2).

Za empirijsko liječenje pneumonije više doze penicilina učinkovite su na pneumokoke koji pokazuju intermedijarnu rezistenciju. Zbog povoljnijih farmakodinamskih osobina i dobre djelotvornosti na pneumokoke amoksisilin/ampicilin se češće od penicilina upotrebljava u liječenju upale uha, sinusitisa i pneumonija. Doze amoksisilina (3x500mg) učinkovite su samo za dobro osjetljive sojeve pneumokoka (u 2017.g. 88% izolata), dok su više doze amoksisilina (3x1g) djelotvorne i na intermedijarne izolate (u 2017.g. 98% izolata je dobro i intermedijarno osjetljivo na amoksisilin). Primjena viših doza amoksisilina (80mg/kg) u pedijatrijskoj populaciji je uobičajena, za razliku od prakse kod odraslih pacijenata.

Prema podacima Odbora, rezistencija pneumokoka je visoka na makrolide (32%), kortrimoksazol (22%) i tetraciklin (19%). Otpornost pneumokoka na respiratorne kinolone javlja se sporadično (16, 17).

Zabrinjava pojava izolata koji imaju smanjenu osjetljivost i na peniciline i makrolide. Prema publikaciji o praćenju pneumokokne bolesti u centralnoj i istočnoj Europi, u Ukrajini je kod izolata iz nazofarinksa zabilježena rezistencija na kinolone 100%, sulfametoksazol s trimetoprimom 48%, makrolide 33%,

u Rusiji rezistencija na makrolide 26 i 31%, u Turskoj rezistencija na penicilin 23%, a eritromicin 25% (18).

H. influenzae i *M. catarrhalis* zadržali su još uvijek relativno dobru osjetljivost na većinu antibiotika. Mehanizam kojim oni razvijaju rezistenciju je lučenje beta-laktamaza. U RH rezistencija *H. influenzae* na amoksisilin iznosila je 24% u 2017., dok je rezistencija *M. catarrhalis* na amoksisilin veća od 90% u mnogim dijelovima svijeta. Amoksisilin uz dodatak inhibitora beta-laktamaze (klavulanska kiselina) postiže 100% učinkovitost u liječenju infekcija uzrokovanih *H. influenzae* i *M. Catarrhalis* koje luče beta laktamaze. Rezistencija in vitro na makrolide u *H. influenzae* je rijetka, ali MIC azitromicina za većinu sojeva je ispod granične vrijednosti, u zoni osjetljivih sojeva (16, 17).

Empirijska terapija bakterijskih infekcija dišnih puteva u područjima visoke rezistencije treba biti usmjerena na *S. pneumoniae* sa smanjenom osjetljivošću na penicilin kao i na *H. influenzae* koji producira beta-laktamaze.

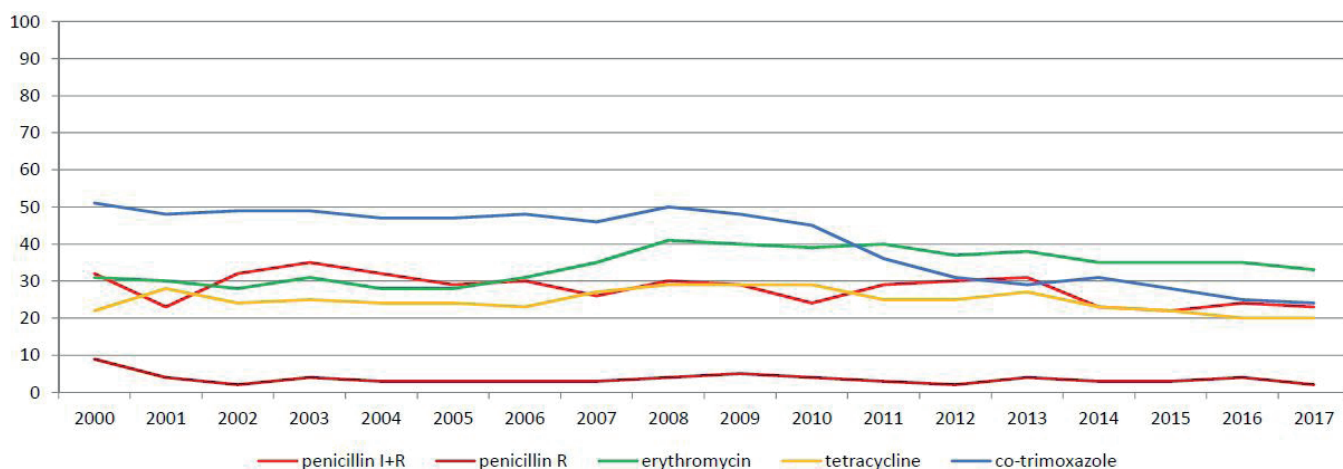
Pristup liječenju urinarnih infekcija

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) druga su po redu indikacija za propisivanje antimikrobnih lijekova, odmah iza respiratornih infekcija. IMS heterogena su grupa kliničkih sindroma i bolesti koje

se međusobno razlikuju (19). Potrebno je liječiti sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranih osoba primjenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijeg antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom razdoblju za eradikaciju infekcije. Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i, koliko je moguće, što manje poremetiti normalnu crijevnu floru. Pod akutnim urinarnim infekcijama podrazumijevamo akutnu nekomplikiranu infekciju donjeg mokraćnog sustava (cistitis), akutni nekomplikirani pijelonefritis i IMS u muškaraca (19, 20, 21).

Najčešći uzročnik akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, a koje nisu trudne, jest *E. coli* (80% slučajeva) (16, 19, 21, 22). Sve IMS u muškaraca svrstavaju se u grupu kompliciranih IMS. U starijih muškaraca IMS su česte i uglavnom povezane s instrumentalnim zahvatima i opstrukcijom vrata mjehura dok su u muškaraca mlađih od 50 godina IMS vrlo rijetke i uglavnom povezane s abnormalnostima mokraćnog sustava. U većine muškaraca u kojih se u tijeku infekcije javlja febrilitet prisutna je subklinička infekcija prostate (23).

Rezistencija *E. coli* na beta laktamske antibiotike nastaje najvećim dijelom zbog produkcije beta-laktamaza. *E.*



R = visoka rezistencija / high level resistance
I = intermedijarna rezistencija / intermediate resistance

Slika 2. *Streptococcus pneumoniae* – neosjetljivost (R+I)* na antibiotike u RH, 2000. – 2017.

(Izvor: Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017. g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; *R = visoka rezistencija / high level resistance, I = intermedijarna rezistencija / intermediate resistance)

coli pokazuje dobru osjetljivost na beta laktamske antibiotike, osim aminopenicilina (ampicilina/amoksicilina), 50% u 2017. (24). Dodavanje inhibitora beta-laktamaza vraća djelotvornost amoksicilinu za *E. coli*. U Hrvatskoj je u 2017. 15% *E. coli* bilo rezistentno na amoksicilin-klavulansku kiselinu. Rezistencija na cefalosporine treće generacije je u 2017. bila 6% do 9%, dok je rezistencija na karbapeneme i dalje izuzetno rijetka. Zabrinjava porast rezistencije na kinolone koja je dosegla 20% u 2017. (14% u 2012. i 2013.g.). Stope rezistencije *E. Coli* na ko-trimoksazol su bile 27%, gentamicin 9%, amikacin 1%, fosfomicin 1% i nitrofurantoin 3% u 2017. (slika 3).

Najveći problem u liječenju izvanbolničkih IMS predstavljaju enterobakterije otporne na sulfametoksazol s trimetoprimom i kinolone, jer ovi antibiotici imaju najbolji učinak na eradikaciju bakterija iz mokraćnog sustava i dobro prodiru u prostatu. Rezistencija na sulfametoksazol s trimetoprimom i kinolone prati se godinama u Hrvatskoj i lijekovi nisu za empirijsku terapiju IMS, ako je preko 20% izolata rezistentno.

Zabrinjava porast rezistencije enterobakterija na 3. generaciju cefalosporina, posredovan proizvodnjom beta-laktamaza proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamases, ESBL"), a učestali su i izolati s plazmidskim AmpC cefalosporinazama. Ete-

robakterije otporne na karbapeneme, uglavnom se javljaju kao uzročnici bolničkih infekcija. Multiplorezistentni *Pseudomonas aeruginosa* (rezistencija na karbapeneme 17%, na piperacilin/tazobaktam 9%) i *Acinetobacter baumannii* (neosjetljivost na karbapeneme iznosi 87%, a neosjetljivost na ampicilin/sulbaktam je u porastu 35%). Registrirani su također izolati pseudomonasa rezistentni na kolistin (3%) i pojedinačni izolati acinetobaktera rezistentni na kolistin (16, 17).

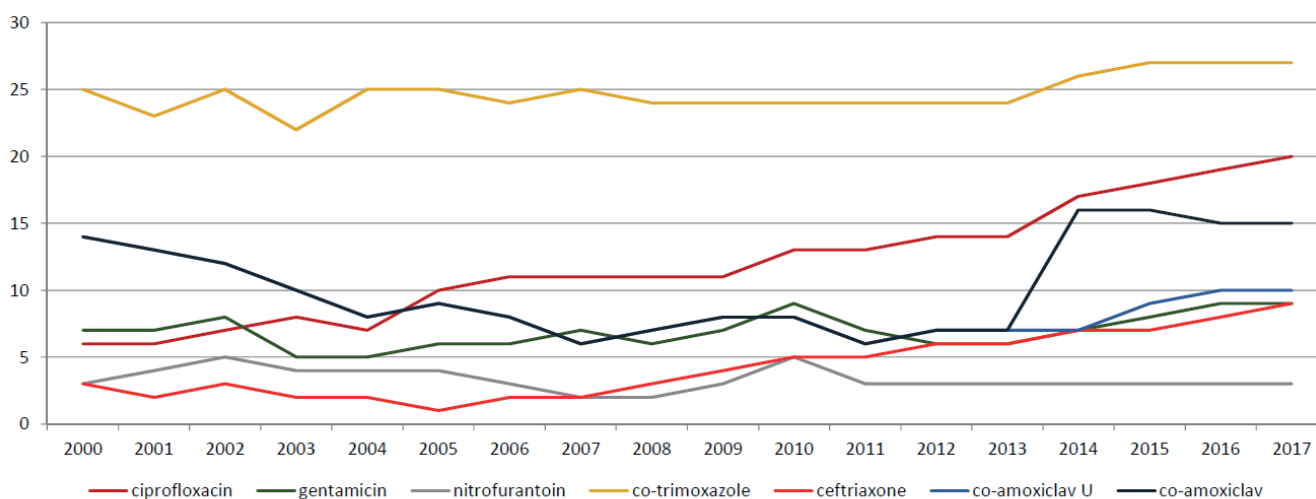
Mjere za unapređenje propisivanja antibiotika

Prema podacima Europskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC) do 50% antibiotika je nepotrebno ili neprimjereno propisano. Općenito sve države poduzimaju brojne mjere za unapređenje propisivanja antibiotika, primjenjuju se raznoliki postupci za osnaživanje primjena smjernica u praksi, proširivanje znanja liječnika o racionalnoj primjeni antibiotika, unapređenju dijagnostika te informiranje stanovništva o pravilnoj uporabi antibiotika i suzbijanju rezistencije bakterija na antibiotike (25, 26, 27). U propisivanju antibiotika, kao i u propisivanju drugih lijekova, liječnik obiteljske medicine mora poštovati principe za sigurno, i na znanstvenim dokazima utemeljeno propisivanje lijekova. Znanja o antibioticima, njihovoj primjeni i rizicima liječ-

nici obiteljske medicine trebaju trajno unapređivati u svakodnevnoj praksi, a primjerenost propisivanja antibiotika uvrstiti u indikatore kvalitete rada.

2006. je pri Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske osnovana Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) (engl. „intersectorial coordination mechanism“), koja koordinira svim aktivnostima na području kontrole rezistencije na antibiotike u području humane medicine, veterine i poljoprivrede sukladno konceptu „Jedno zdravlje“. Sekcija je zaslužna za donošenje prvih hrvatskih nacionalnih smjernica o primjeni antibiotika za liječenje grlobolje, uroinfekcija, kontroli meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA) i kirurške profilakse. Svi podaci dostupni su na internetskoj stranici ISKRA-e (www.iskra.bfm/).

Uobičajene pogreške u primjeni antibiotika su: produženo empirijsko antimikrobno liječenje bez jasnih dokaza infekcije, liječenje pozitivne kliničke kulture u odsutnosti bolesti, bez promjene na ciljanu antimikrobnu terapiju kada je identificiran uzročni mikroorganizam, produljenje profilaktičke terapije, prekomjerna uporaba određenih antimikrobnih lijekova. Međutim, često se previdi činjenica da je ispravno postavljena dijagnoza kamen temeljac „Antibiotskog upravljanja“. Vrlo je važno identificirati situacije kada antimikrobna terapija nije potrebna.



co-amoxiclav U = za nekomplikirane urinarne infekcije / for uncomplicated urinary tract infections

Slika 3. *Escherichia coli* – neosjetljivost (R+I)* na antibiotike u RH, 2000. – 2017.

(Izvor: Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017. g. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; *R = visoka rezistencija / high level resistance, I = intermedijarna rezistencija / intermediate resistance)

Sve je jasnija činjenica da će se problem u svezi nepotrebnog i nepravilnog propisivanja antibiotika trebati usmjeriti ka daljnjem istraživanju uzajamnog odnosa liječnika propisivača i pacijenata korisnika, koje treba osnažiti kontinuiranom edukacijom iz znanja i vještina o antimikrobnom liječenju, uz edukaciju iz komunikacijskih vještina kroz specijalno dizajnirane programe, kakvi se već u nekim zemljama provode. U Hrvatskoj se godinama uspješno provodi javna edukativna kampanja za promicanje ispravne uporabe antimikrobnih lijekova -JEKA, u skladu s „Nacionalnim programom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike“ (28).

Literatura

- WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014.
- WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO Press [Internet]. 2015;1–28. Available from: http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/eng.pdf/
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta analysis. *BMJ*(Online) 2010; 340(7756):1120. [PubMed]
- Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
- Hay AD, Thomas M, Montgomery A, Wetherell M, Lovering A, McNulty C, Lewis D, Carron B, Henderson E, MacGowan A: The relationship between primary care antibiotic prescribing and bacterial resistance in adults in the community: a controlled observational study using individual patient data. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:146-153.
- Report AJ. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. *EFSA J* [Internet]. 2017;15(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2017.4872>
- Lee GC, Reveles KR, Attridge RT, et al. Outpatient antibiotic prescribing in the United States: 2000 to 2010. *BMC Med* 2014;12:96.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Zagreb: HZJZ, 2015.
- Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:485–90.
- Ahovuo-Saloranta A. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000243.pub3>
- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD000023.
- Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.
- Tambić Andrašević A. i sur. Hrvatske smjernice dijagnostike i liječenja grlobolje. *Liječ Vjesn* 2009;131:181–191.
- Bisno L, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
- Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R, Puljiz I, Kutleša M, Topić A i sur. Smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih. *Liječ Vjesn* 2017;139:177–191
- Tambić Andrašević A, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2013. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2014:7-95.
- Tambić Andrašević A, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2014. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2015.
- Ceyhan M, Dagan R, Sayiner A, et al. Surveillance of pneumococcal disease in Central and Eastern Europe. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(8): 2124–2134.
- Škerk V i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn* 2009;131:105-118 .
- Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
- Škerk V, Tambić Andrašević A, Sušić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava u odraslih. *Infektol Glasnik* 2014;34:177-81.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish, Intercollegiate Guidelines Network; 2006.
- Naber KG : Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE i sur. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. Netherlands: European Association of Urology; 2006.
- EARS-Net-European Centre EARS-Net- European Centre for Disease Prevention and Control. Dostupno na URL adresi:<https://ecdc.europa.eu/en/about...networks/...networks/ears-net>. Datum pristupa informaciji 13. studeni 2017.
- Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Qual Saf* 2011; 20: 764–72.
- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) : quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl.6.): 71-77.
- Vlahović-Palčevski V. Reducing antibiotic use in Croatia. *Lancet Infect Dis* 2010;10 (10):670-1.
- Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2017-2021. (nacrt). Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, 2017. Dostupno na URL adresi: <https://zdravstvo.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/ostali-programi/nacionalni-program-za-kontrolu-otpornosti-bakterija-na-antibiotike-2017-2021/2198>, Datum pristupa informaciji 20.studeni 2018.)

ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA KOD ŽIVOTINJA I U HRANI

Ivana Ljevaković-Musladin
mr. dipl. ing.

Zavod za javno zdravstvo
Dubrovačko-neretvanske županije

Antimikrobni lijekovi poput antibiotika su lijekovi koji ubijaju mikroorganizme ili sprječavaju njihov rast i razmnožavanje. Uobičajeno se koriste u humanoj i veterinarskoj medicini za liječenje širokog spektra infektivnih bolesti.

Flemingovo otkriće penicilina smatra se medicinskim otkrićem s jednim od najvećih doprinosa čovječanstvu. Sam Fleming je bio svjestan da se učinkovitost penicilina smanjuje ukoliko se lijek primjenjuje na neodgovarajući način. Neodgovarajuća primjena antibiotika, odnosno antimikrobnih lijekova, dovodi do antimikrobne rezistencije.

Antimikrobna rezistencija (AMR) je sposobnost mikroorganizma da se odupre antimikrobnom tretmanu. Prekomjerna i nepravilna primjena su povezane s nastajanjem i širenjem mikroorganizama rezistentnih na antimikrobne lijekove, zbog čega lijekovi postaju neučinkoviti i predstavljaju ozbiljnu prijetnju javnom zdravstvu. Rezistencija se uvijek spominje u negativnom kontekstu zbog utjecaja na ljudsko zdravlje te se stječe dojam da je to nešto neprirodno. Ona je zapravo prirodna pojava prilagođavanja mikroorganizama na vanjske utjecaje. Čovjek međutim svojim djelovanjem i neracionalnom i vrlo često neopravdanom uporabom antimikrobnih lijekova doprinosi širenju i jačanju rezistencije u okolišu.



Najveći rizik od infekcije rezistentnim bakterijskim sojevima imaju pacijenti u zdravstvenoj skrbi, te uzgajivači koji su u direktnom kontaktu sa životinjama. Opće je poznato da su uzgajivači svinja uglavnom nositelji bakterije meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA). Rizik također imaju i vlasnici kućnih ljubimaca. Direktni kontakt sa životinjom neminovno dovodi do kolonizacije ljudi animalnom mikroflorom.

Širenje AMR okolišem nastaje ljudskim i životinjskim izlučevinama te antimikrobna rezistencija predstavlja obostranu opasnost za ljude i životinje. Stajsko gnojivo i otpadne vode iz kućanstava su značajni izvori rezistencije u okolišu. Dodatno opterećenje okoliša nastaje primjenom antibiotika u agronomiji koji se koriste za liječenje bakterijskih bolesti u biljaka. Ukoliko tome pridodamo otpadne vode iz farmaceutske industrije jasno je da je okoliš ogroman i kompleksan medij za širenje rezistencije.

Borba protiv AMR zahtjeva holistički, multisektorski pristup koji uključuje humanu i veterinarsku medicinu, stočarstvo, poljoprivredu, okoliš, trgovinu i komunikacije. U lipnju 2017. godine Komisija EU je prihvatila „Jedno zdravlje“ Akcijski plan za borbu protiv AMR (EU One Health Action Plan against AMR), koji zajednički provode Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA), Europski centar za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC) i Europska agencija za lijekove (EMA) (1).

EU legislativa se uskladila s Akcijskim planom i ciljevima borbe protiv AMR, pa su tako za područje veterinarske medicine donesene zakonske odredbe o zabrani uporabe antibiotika kao promotora rasta kod životinja (2,3) i Smjernice o razumnoj uporabi antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini (4). Od država članica zahtijeva se izrada nacionalnih akcijskih planova, nadzor i praćenje potrošnje antimikrobnih lijekova i AMR, te izrada nacionalnih smjernice za razumnju uporabu antibiotika kako u humanom tako i u veterinarskom sektoru.

AMR kod životinja

Kada se govori o problemu prekomjerne i neodgovarajuće uporabe antibiotika uglavnom se govori o primjeni kod ljudi. Međutim, i u veterinarskoj medicini također postoji prijemor o primjeni antibiotika. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) u nekim državama ukupna količina antibiotika primijenjena kod životinja je četiri puta veća nego količina primijenjena kod ljudi. Isti izvor tvrdi da se u mnogim zemljama antibiotici koriste kao promotori rasta i u preventivne svrhe, a ne u svrhu liječenja bolesnih životinja (5).

Primjena antimikrobnih lijekovi u liječenju životinja posljedično razvija AMR i kod njih, te tako ulazi u lanac hrane. Kod životinja se antibiotici (i drugi antimikrobni lijekovi) primjenjuju u tri različite svrhe; terapijske, profilaktičke i subterapijske. Na primjer, kod mliječnih krava mastitis se liječi antibioticima (penicilinima, cefalosporinima ili drugim β -laktamskim lijekovima). Međutim, go-



tovo sve mliječne krave nakon perioda laktacije dobivaju antibiotiku profilaksu kako bi se spriječio i kontrolirao budući mastitis. Slično se postupuje s respiratornim infekcijama kod teladi (6).

Poseban problem u veterinarskoj medicini predstavlja metafilaksa. Kada je životinja bolesna, osim nje potrebno je liječiti i ostale životinje iz zajednice (jata ili stada) kako bi se spriječilo širenje infekcije. Primjena antibiotika u svrhu prevencije oboljenja kod ostalih zdravih jedinki koje su u kontaktu s oboljelom životinjom naziva se metafilaksa. Metafilaksu je vrlo teško svesti na najmanju moguću mjeru jer se antibiotici uglavnom daju životinjama putem hrane i vode koju životinje zajednički konzumiraju. Već kod vrlo mladih životinja provodi se preventivna primjena antibiotika kako bi se povećalo njihovo preživljavanje i smanjili ekonomski gubici u stočarstvu (naročito u peradarstvu i svinjogojstvu) (1).

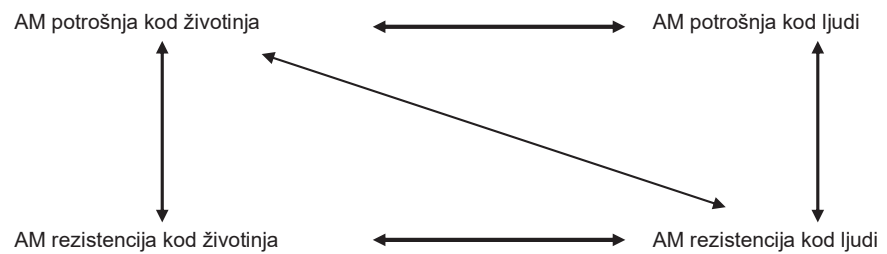
Subterapijska primjena antibiotika je u EU zakonski zabranjena. Antibiotici u subterapijskoj dozi koristili su se (i u nekim dijelovima svijeta još uvijek se koriste) kao promotori rasta jer potiču rast i dobivanje na masi kod životinja. No ta doza je idealna za razvoj rezistencije, što je i razlog zabrane (2,3).

Problem za razvoj i širenje AMR od životinja na ljude predstavljaju životinjske crijevne bakterije te MRSA. Sve životi-

nje imaju bakterije u svojim crijevima, koje im omogućuju određenu zdravstvenu korist. Primjena antibiotika kod životinja stvara okoliš u crijevima koji pogoduje preživljavanju i razmnožavanju rezistentnih bakterija.

Iako je MRSA najčešće povezana s bolničkim infekcijama, čiji su rezervoar ljudi, u posljednje se vrijeme sve češće nalazi kod životinja koje se uzgajaju radi proizvodnje hrane, naročito kod svinja. Stoga je ova bakterija od velikog interesa za EFSA-ino praćenje AMR kod životinja i u hrani. Prema EFSA-inom izvješću MRSA povezana sa životinjama čini tek mali udio od ukupnog broja svih prijavljenih infekcija uzrokovanih MRSA-om u EU (7). Rizikom od MRSA-e podrijetlom od životinja bavio se EFSA-in Panel za biološke opasnosti (BIOHAZ). Panel je zaključio da tamo gdje je prevalencija MRSA-e u životinja koje se uzgajaju za proizvodnju hrane visoka, ljudi u kontaktu sa životinjama (veterinari, uzgajivači i njihove obitelji) su u većem riziku od infekcija nego opća populacija. Najvažniji put prijenosa MRSA-e na ljude je direktni kontakt sa životinjama, stoga su najučinkovitije kontrolne mjere na razini farme i uzgoja. EFSA provodi sustavni monitoring MRSA-e u životinja za proizvodnju hrane s ciljem praćenja trenda. Prijedlog Panela je da se smjernice za „screening“ pacijenata na MRSA-u prilikom zaprimanja u bolnicu prošire na profesionalne kategorije izložene direktnom kontaktu sa životinjama (7).

Već desetljećima postoje znanstveni dokazi o povezanosti uporabe antibiotika kod životinja za proizvodnju hrane i AMR kod ljudi. Povećanjem primjene antimikrobnih lijekova kod životinja povećava se AMR kod životinja. Povećanje AMR kod životinja povećava AMR kod ljudi, kao što je prikazano na slici 1 (1).



Slika 1. Međuodnosi potrošnje antimikrobnih lijekova i antimikrobne rezistencije

EU smjernice za razumnu uporabu antimikrobnih lijekova u veterinarskom sektoru (4) donesene su s ciljem poticanja razumne uporabe antimikrobnih lijekova u veterini, praktičnih naputaka za razvoj nacionalnih strategija za uporabu antimikrobnih lijekova i kao nadopuna kontrole AMR kod ljudi. Razumna uporaba antimikrobnih lijekova trebala bi rezultirati sveukupnom smanjenju uporabe. Smanjenje uporabe antimikrobnih lijekova postiže se učinkovitom prevencijom infekcija.

Razumna uporaba antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini temelje se na sljedećim principima:

- antimikrobne lijekove treba primijeniti isključivo prema odluci veterinara, koja se temelji na objektivnim dokazima (klinička dijagnostika, laboratorijska dijagnostika, neovisno profesionalno mišljenje)
- metafilaksa se primjenjuje isključivo kada je potrebna (kada postoji dokaz da se bolest širi u jatu/stadu)
- rutinsku profilaksu treba izbjegavati (ona je samo za posebne slučajeve)
- medikacija jata/stada se treba izbjegavati
- kada je potreban antimikrobni tretman prepisivati lijekove uskog spektra, samo jednu tvar, prema odluci veterinara
- pridržavati se posebne zabrane za životinje koje se uzgajaju radi proizvodnje hrane i za kritično-važne antibiotike (oni koji su isključivo za liječenje ljudi)
- kad god je moguće primjenjivati alternativne strategije kontrole bolesti.

Kritično-važni antibiotici (CIA – *critically important antibiotics*) su antibiotici za prevenciju i liječenje po život opasnih infekcija kod ljudi. U tu skupinu spadaju antibiotici najvišeg prioriteta; cefalosporini 3., 4. i 5. generacije, glikopeptidi, makrolidi, ketolidi, polimiksini i kinoloni, te antibiotici visokog prioriteta; ami-

noglikozidi, karbapenemi, glicilciklini, lipopeptidi, pencilini, monobaktami i lijekovi za liječenje tuberkuloze i ostalih mikobakterijskih infekcija. Ove skupine antibiotika se smiju primjenjivati kod životinja isključivo ukoliko je opravdano i nema alternative jer su ostali antibiotici neučinkoviti (1).

Primarna odgovornost za razumnu primjenu antimikrobnih lijekova je na osobama koje prepisuju lijekove (veterinari) i na osobama koje ih administriraju (uzgajivači). Veterinar mora znati što radi, dok uzgajivač mora postupati prema naputcima veterinara glede doze, trajanja i rasporeda primjene lijekova. Međutim, dio odgovornosti snose i farmaceutska industrija, prodavači antimikrobnih lijekova (distributeri, veleprodaja, maloprodaja), proizvođači hrane, proizvođači hrane za životinje, veterinarski fakulteti i obrazovne institucije u tom segmentu, veterinarske stručne organizacije, industrija, udruženja uzgajivača, kompetentne državne institucije i laboratoriji.

Najbolji i najučinkovitiji način smanjenja AMR i uporabe antimikrobnih lijekova jest prevencija i smanjenje potreba za primjenom lijekova. To se u veterinarskom sektoru postiže: poboljšanjem higijene i bio-sigurnosnih mjera; protokolima za prevenciju i kontrolu infekcija i higijene; poboljšanjem sustava uzgoja i brige o životinjama; izbjegavanjem miješanja životinja pri uzgoju i transportu; smanjenjem stresa za životinje; kvalitetnom hranom i vodom; programima kontrole zdravlja životinja i primjenom alternativnog liječenja umjesto antimikrobnih lijekova.

Procjena napretka u provođenju akcijskih planova i smanjenju uporabe

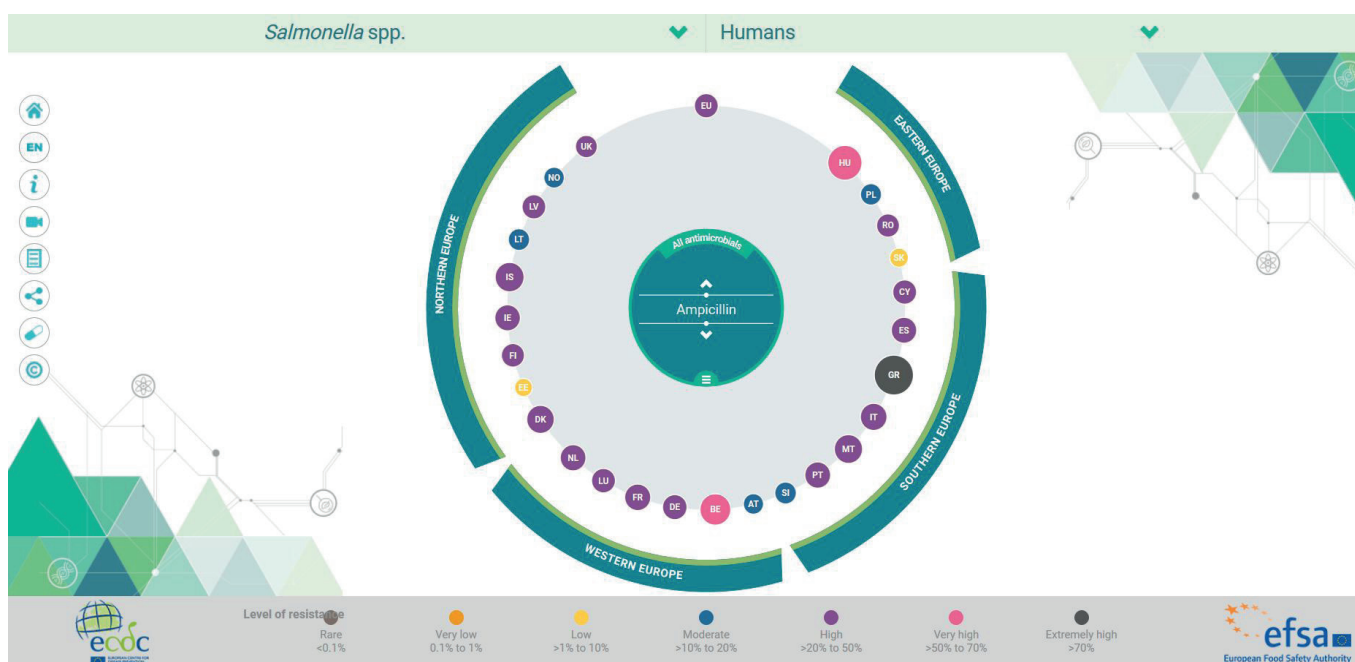
antibiotika i rezistencije prate se kroz indikatore ishoda. Riječ je o popisu harmoniziranih indikatora za humani i animalni sektor, koje su zajednički izradile EFSA, ECDC i EMA (8). Indikatori ishoda uključuju indikatore potrošnje antimikrobnih lijekova, indikatore rezistencije, te indikatore za zajednicu, bolnice i životinje za proizvodnju hrane.

U veterinarskoj medicini indikator potrošnje antimikrobnih lijekova je ukupna prodaja veterinarskih antimikrobnih lijekova, dok su indikatori AMR kod životinja udio zoonotskih i komensalnih (indikatorskih) bakterija osjetljivih, odnosno rezistentnih na predefinirani panel antimikrobnih lijekova.

Monitoring AMR u veterinarskom sektoru temelji se na praćenju rezistencije kod zoonotskih i komensalnih bakterija temeljem Odluke EU 2013/652/EU (9,10) i znanstvenog mišljenja EFSA, ECDC i EMA (8). Tom odlukom se prate sljedeće zoonotske i komensalne (indikatorske) bakterije:

- *Salmonella* spp. (zoonotska bakterija)
- *Campylobacter coli/jejuni* (zoonotska bakterija)
- Rezistentne bakterije *Salmonella* spp. (zoonotska bakterija)
- *E. coli* (komensalna bakterija - indikator)
- Enterococci: *E. faecalis* i *E. faecium* (komensalna bakterija - indikator)
- Rezistentne bakterije *E. coli* (komensalna bakterija - indikator)
- MRSA (od posebnog interesa).

Navedene bakterije prate se kod peradi (kokoši nesilica, brojlera i pura), svinja i teladi mlađe od godine dana, te u mesu (teletini, svinjetini i piletini). Monitoring primjenjuje sustav rotacije uzorko-



Slika 2. Interaktivna infografika o AMR u EU s podacima o svim rezistentnim bakterijama po državama članicama dostupna na <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/AMR-Report-2017>

vanja – naizmjenično se na godišnjem nivou prati perad (2014., 2016., 2018., 2020. godina) te svinje i telad (2015., 2017., 2019. godina). Kod životinja se uzimaju brisevi cekuma u klaonicama, dok se meso analizira na nivou prodaje (mesnice, trgovine). Ukoliko se iz briseva crijeva ili uzoraka mesa izoliraju navedene zoonotske ili indikatorske bakterije, one se testiraju na AMR, točnije na predefinirani panel antibiotika. Svi rezultati monitoringa države članice šalju u EFSA-u, koja izrađuje godišnje izvješće o AMR. Osim zoonotskih i indikatorskih bakterija iz životinja i hrane izvješće sadrži i podatke o humanim slučajevima infekcija podijetlom iz hrane.

Dvije najčešće bakterije koje uzrokuju bolesti podijetlom iz hrane, a čiji su rezervoar životinje, su *Salmonella* spp. i *Campylobacter* spp. Prema EFSA-ini podacima ustanovljena je vrlo visoka rezistencija kod obje vrste izolirane kod ljudi. U pojedinim državama članicama uslijed vrlo visoke rezistencije nema više učinkovitog tretmana za teže slučajeve kampilobakterijoze. Većina država članica je prijavila povećanje rezistencija na fluorokinolone kod roda *Salmonella* spp. nađene kod ljudi. Podaci također govore da jedna od četiri infekcija kod ljudi su uzrokovane salmo-

nelom koja je rezistentna na tri ili više antibiotika koja se uobičajeno koriste kod ljudi i životinja (11). Trenutačni podaci o indikatorima ishoda (11) ukazuju da rezistencija u EU i dalje raste.

AMR iz hrane

Hrana također može biti izvor AMR. Opasnost AMR podijetlom iz hrane počiva na zagađenju hrane rezistentnim bakterijama iz životinjskog probavnog sustava. Pri tome rizik predstavlja hrana životinjskog podijetla (meso, mlijeko i jaja), naročito ako nije dobro toplinski obrađena (sirova ili polusirova). Zoonotske bakterije se šire okolišem te mogu zagađivati usjeve, voće i povrće koje se navodnjava zagađenom vodom ili se prihranjuje životinjskim gnojivom. Svježe voće i povrće (rajčice, zelena salata, špinat, krastavci, dinja, lubenica) su vrlo često izvor salmoneloza, kampilobakterijozoza i infekcija enterohemoragičnom *E. coli*. Kao izvor takvog zagađenja između ostalog se spominju vode za navodnjavanje, kojima se prenose bakterije s obližnjih farmi i pašnjaka.

Što se tiče MRSA-e prisutne kod životinja EFSA-in Panel za biološke opasnosti BIOHAZ objavio je znanstveno mišljenje o riziku od infekcija MRSA-om putem hrane. Prema tom mišljenju trenutačno

ne postoji dokaz da konzumiranje hrane ili rukovanje hranom koja je zagađena MRSA-om može dovesti do povećanog rizika infekcije ili da ljudi postanu zdravi nositelji (7).

Za razliku od humanog i veterinarskog sektora, AMR podijetlom iz hrane se najbolje može prevenirati. Naime toplinskom obradom hrane uništavaju se prisutne rezistentne bakterije, dok se općim higijenskim mjerama sprječava križno zagađenje tijekom rukovanja hranom.

Svaki pojedinac može doprinijeti borbi protiv AMR koja se prenosi u lancu hrane na način da se pridržava dobre higijenske prakse u svojim kućanstvima. Isto se odnosi na proizvodnju i rukovanje hranom gdje bi sigurnost hrane trebala počivati na načelima HACCP sustava. Pranje ruku, održavanje higijene posuđa, opreme i površina, te dobra toplinska obrada hrane sprječavaju prijenos zoonotskih bakterija na hranu, a time i na čovjeka. Sprječavanjem infekcija podijetlom iz hrane uzrokovanih bakterijama poput *Salmonelle* ili *Campylobacteria*, uvelike se doprinosi sprječavanju širenja AMR. Edukacija pučanstva je jedna od ključnih stavki u podizanju svijesti o AMR iz hrane.

Potrošači vrlo često iskazuju zabrinutost zbog ostataka antibiotika u hrani životinjskog podrijetla. Prema posljednjem izvješću EFSA-e za 2017. godinu u EU je ispitano ukupno 109.260 uzoraka hrane (mesa, mlijeka, jaja, ribe, meda) od čega je 284 (0,26%) bilo nesukladno zbog povećane koncentracije antibiotika. Najveći udio nesukladnih uzoraka imali su uzorci meda (0,83% od svih uzoraka meda, jer i pčele zahtijevaju liječenje) (12).

Ostaci antibiotika u hrani životinjskog podrijetla mogu se naći isključivo ukoliko je životinja prije klanja bila liječena. Inače, životinje za klanje ne smiju imati antibiotike u svom organizmu prije klanja, kako bi se osiguralo da njihovo meso ne sadrži nedozvoljene koncentracije antibiotika.

Prema znanstvenoj literaturi rizici od antibiotika prisutnih u hrani životinjskog podrijetla uključuju toksičnost, alergijske reakcije (npr. na penicilin) te utjecaj na humanu crijevnu mikrofloru i razvoj AMR kod ljudi. Međutim, važno je naglasiti da se podaci o ostacima antibiotika u hrani (meso, mlijeko, jaja) odnose isključivo na sirovu hranu. Brojni znanstveni radovi isto tako dokazuju da se koncentracija antibiotika značajno smanjuje toplinskom obradom i procesiranjem hrane (kuhanje, pečenje, prženje, smržavanje, obrada u mikrovalnoj pećnici).

Rizik od ostataka antibiotika u hrani smatra se malim jer je udio uzoraka s povećanom koncentracijom antibiotika vrlo mali, a koncentracija antibiotika u hrani se smanjuje kuhanjem i drugim procesiranjem hrane (13). Sama činjenica da EFSA puno više procjenjuje rizik od AMR iz hrane od rizika ostataka antibiotika u hrani dovoljan je za zaključiti gdje leži veća opasnost.

Zaključak

AMR nastaje kod životinja istao kao i kod ljudi uslijed neodgovarajućeg liječenja. Poseban problem je što se obično antimikrobnim lijekovima liječe sve jединke u zajednici (jatu ili stadu) kako

bi se spriječilo širenje infekcije. Sa životinja na ljude AMR se prenosi direktnim kontaktom ili preko lanca hrane uslijed zagađenja rezistentnim zoonotskim bakterijama.

Borba protiv AMR u veterinarskom sektoru i sektoru sigurnosti hrane temelji se na zabrani uporabe antimikrobnih lijekova kao promotora rasta, smjernicama za razumnu uporabu antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini te monitoringu uporabe antimikrobnih lijekova i AMR kod životinja i u hrani. Cilj je smanjiti uporabu antimikrobnih lijekova kako bi se smanjila AMR. Smanjenje uporabe antimikrobnih lijekova postiže se dobrim preventivnim mjerama za sprječavanje infekcija, kako kod životinja, tako i kod hrane.

Monitoring AMR kod životinja i u hrani provodi EFSA, u suradnji s ECDC-om i EMA-om. Rezultati monitoringa dostupni su u obliku godišnjih izvješća na web stranici EFSA-e. Trenutačni podaci o indikatorima ishoda (AMR Report 2017) ukazuju da rezistencija u EU i dalje raste.

AMR je globalni prijeteći problem za koji definitivno vrijedi poslovice „Bolje spriječiti nego liječiti“.

Literatura

1. Materijali s radionice „Better Training for Safer Food Initiative – Antimicrobial Resistance One Health Approach“, 25.-28.03.2019., Madrid, Španjolska.
2. Regulation (EC) No1831/2003 on additives for use in animal nutrition
3. Regulation (EU) 2019/4 on Medicated Feed
4. ommission Notice: Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine (2015/C 299/04)
5. WHO. Antimicrobial resistance in the food chain (November 2017). Dostupno na: https://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/amrfoodchain/en/
6. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL (2012) A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential. Public Health Reports, vol. 127 (4-22)
7. EFSA Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards: Assessment of the

Public Health significance of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods. The EFSA Journal 2009; 993: 1-73. Dostupno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.993>

8. EFSA Scientific opinion: ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals, doi: 10.2903/j.efsa.2017.5017. Dostupno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.5017>
9. Directive 2003/99/EC on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents
10. Commission Implementing Decision 2013/652/EU on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria
11. EFSA Scientific report: The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5598. Dostupno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5598>
12. EFSA Technical report: Report for 2017 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products, doi:10.2903/sp.efsa.2019.EN-1578. Dostupno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2019.EN-1578>
13. Food Standards Australia & New Zealand. Antibiotics in Food <http://www.foodstandards.gov.au/consumer/generalissues/Pages/Antibiotics.aspx>

Upute autorima

Tekstove dostavljati u formi **Word 2003** ili **Word 2007** (ekstenzija.doc). Koristiti samo font **Ariel 10, jednostruki (single) prored, poravnan s obje strane (bez paragrafa - 0 pt)**, pisan od početka reda (bez uvlačenja prvog retka odlomka), s marginama od 2,5 cm. Ukoliko je u tekstu potrebno posebno označiti neku riječ ili rečenicu koristiti opciju **bold**. Za odvajanje pasusa koristiti dvostruki ENTER. Dostaviti ukupno **do tri stranice teksta** i ukupno **do četiri grafa i tablice** po tekstu, te **do dvije slike** po tekstu.

Naslov teksta pisati **velikim tiskanim slovima u boldu**. Ime i prezime autora, titula, naziv institucije i odjela/odsjeka pisati **tiskanim slovima bez bolda**. Ukoliko ima više autora iz različitih institucija navesti njihove institucije uz brojčanu oznaku.

Svaka tablica, graf i slika mora imati svoj redni broj koji je povezuje s tekстом redoslijedom kako se spominju. Naslov tablice piše se **iznad tablice**, naslov grafa i slike **ispod grafa/slike**. Zbog bolje preglednosti grafa **legendu postaviti u dno (bottom)** ispod osi x.

Grafove i tablice dostavljati zasebno **kao privitak u verziji Excell 2003 ili Excell 2007**.

Slike dostavljati u JPG formatu u originalnoj veličini. Slika mora biti izvorni rad, a u slučaju reprodukcije potreban je pristanak autora kako ne bi povrijedili Zakon o autorskom pravu i srodnim pravima (NN 167/03).

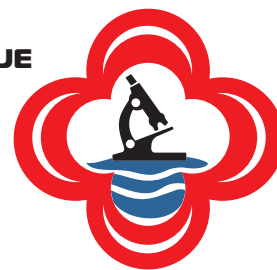
Literatura je obvezna, a navodi se arapskim brojem prema redoslijedu citiranja u tekstu. Broj literature upisati u zagradama na kraju rečenice. Literatura se navodi prema preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors – Vancouver Group*; www.ICMJE.org). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prvih šest i dodati: i sur.

Svi autori moraju napraviti **pregled pravopisnih grešaka (spellcheck)**.

Sve tekstove prema uputama poslati na e-mail: urednistvo.vjesnik@zzjzdnz.hr

ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO DUBROVAČKO-NERETVANSKE ŽUPANIJE

Dr. Ante Šercera 4A, p.p. 58
20 001 Dubrovnik
tel. 020/341-000; fax: 020/341-099
Ravnatelj tel: 020/341-001
e-mail: ravnateljstvo@zzjzdnz.hr



Služba za epidemiologiju

Voditelj tel/fax: 680-299
e-mail: miljenko.ljubic@zzjzdnz.hr

Odjel za epidemiologiju Dubrovnik

tel/fax: 341-060
e-mail: katica.sarac@zzjzdnz.hr

Odjel za epidemiologiju Metković

tel: 680-299
e-mail: miljenko.ljubic@zzjzdnz.hr

Odjel za epidemiologiju Korčula

tel: 715-365
e-mail: stanka.komparak@zzjzdnz.hr

Odjel za epidemiologiju Ploče

tel: 670-422
e-mail: igor.piskac@zzjzdnz.hr

Služba za zdravstvenu ekologiju

Voditelj tel: 341-041
e-mail: mato.lakic@zzjzdnz.hr

Administracija

tel: 341-040
fax: 341-044

Odjel za vode

e-mail: marija.jadrusic@zzjzdnz.hr

Odjel za hranu

e-mail: ivana.ljevakovic-musladin@zzjzdnz.hr

Odjel za okoliš

e-mail: dolores.grilec@zzjzdnz.hr

Odjel za sterilizaciju i pripremu podloga

tel: 341-027
e-mail: marijana.matijic-cvjetovic@zzjzdnz.hr

HACCP

tel/fax: 341-051
e-mail: danijela.petrusic@zzjzdnz.hr

Služba za promicanje zdravlja

Voditeljica tel: 341-077; fax: 341-099
e-mail: ankica.dzono-boban@zzjzdnz.hr

Odjel za socijalnu medicinu

tel: 341-006; fax: 341-099
e-mail: socijalna.medicina@zzjzdnz.hr
marija.masanovic@zzjzdnz.hr

Odjel za mentalno zdravlje

tel/fax: 341-082
e-mail: prevencija.ovisnosti@zzjzdnz.hr
irena.primorac-bosnjak@zzjzdnz.hr

Savjetovalište za prehranu

tel/fax: 341-051
e-mail: marija.vezilic@zzjzdnz.hr

Služba za mikrobiologiju

Voditeljica tel: 341-004
e-mail: marina.vodnica-martucci@zzjzdnz.hr

Odjel za mikrobiologiju Dubrovnik

tel: 341-020; fax: 341-099
e-mail: mikrobiologija@zzjzdnz.hr

Odjel za mikrobiologiju Korčula

tel: 711-147
e-mail: borjanka.silic@zzjzdnz.hr

Odjel za mikrobiologiju Vela Luka

tel: 813-659
e-mail: mikrobiologija.velaluka@zzjzdnz.hr

Služba za školsku medicinu

Voditeljica tel/fax: 681-979
e-mail: asja.palinic-cvitanovic@zzjzdnz.hr

Odjel za školsku medicinu Dubrovnik

tel: 356-400; 358-120
e-mail: matija.cale-mratovic@zzjzdnz.hr

Odjel za školsku medicinu Metković

tel/fax: 681-979
e-mail: asja.palinic-cvitanovic@zzjzdnz.hr

Odjel za školsku medicinu Korčula

tel: 711-544
e-mail: anja.zelic@zzjzdnz.hr

Služba za zajedničke poslove

Voditeljica tel: 341-008; fax: 341-099

Odjel za računovodstvo i financije

tel: 341-009
e-mail: andrijana.ljubicic@zzjzdnz.hr

Odjel za opće, pravne i kadrovske poslove

tel: 341-008
e-mail: jele.skrabic@zzjzdnz.hr

biram zdravlje

www.zzjzdnz.hr

**ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO
DUBROVAČKO-NERETVANSKE ŽUPANIJE**

Dr. Ante Šercera 4A, p.p. 58
20 001 Dubrovnik
tel. 020/341-000; fax: 020/341-099

Ravnatelj tel: 020/341-001
e-mail: ravnateljstvo@zzjzdnz.hr

