

Informativna brošura za stručnjake

Bolničke infekcije i rezistencija na antimikrobike su dva posebna zdravstvena problema navedena u Dodatku 1 Odluke Komisije 2000/96/EZ od 22. prosinca 1999. o zaraznim bolestima koje treba postupno obuhvatiti mrežom Zajednice prema Odluci br. 2119/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća.

Bolničke infekcije odgovaraju infekcijama stečenima u bolnicama. Trenutno se preferira uporaba pojma „infekcije povezane s zdravstvenom skrbi“ zato što ovaj pojam ne uključuje samo zaraze koje se prenose u bolnicama, već i u drugim okruženjima u kojima se pruža zdravstvena skrb, primjerice institucije za pružanje dugotrajne skrbi, kućnu njegu, itd.,

Mikroorganizmi – koji se također nazivaju mikrobi – uključuju bakterije, viruse, gljivice i parasite.

Antimikrobici su lijekovi koji ubijaju ili zaustavljaju rast živih mikroorganizama i uključuju između ostalog:

- antibakterijske lijekove (često se nazivaju antibiotici, koji djeluju protiv bakterijskih infekcija),
- antimikobakterijske lijekove (koji su antibakterijski lijekovi posebice djelotvorni protiv tuberkuloze i drugih mikobakterijskih infekcija)
- antivirotike (djelotvorni protiv virusnih infekcija, primjerice influence, HIV-a, herpesnih infekcija),
- antifungicide (djelotvorni protiv gljivičnih infekcija),
- antiparazitne lijekove (djelotvorni protiv malarije i drugih infekcija uzrokovanih parazitima).

Rezistencija na antimikrobike, odnosno rezistencija na jedan ili više antimikrobika koji se koriste za terapiju ili profilaksu, nije bolest već karakteristika koja se može primjenjivi, načelno, na svaki mikroorganizam odgovoran za zarazne bolesti navedene u Odluci Komisije 2000/96/EZ te za bolničke i druge infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi.

Mikroorganizmi rezistentni na antimikrobike, uključujući tipove rezistentne na više lijekova, najčešće su odgovorni za infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom, no odgovorni su i za infekcije u bolesnika na izvanbolničkom liječenju, te su prisutni kao dio normalne bakterijske flore u zdravih pojedinaca, u kućnih ljubimaca i u okolišu. Odgovorni su i za infekcije, te su izolirani iz životinja koje se koriste u prehrani ljudi, a ponekad su izolirani i iz same hrane.

Nasuprot tome, mnoge infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom uzrokovane su mikroorganizmima koji nisu rezistentni na antimikrobike. Stoga su ova dva koncepta u suštini odvojena, no iz povijesnih i profesionalnih razloga često se razmatraju zajedno.

REZISTENCIJA NA ANTIMIKROBIKE

Rezistencija na antimikrobike jest otpornost mikroorganizma (primjerice bakterije, virusa ili parazita, poput parazita malarije) na djelovanje antimikrobika.

- To je prilagodba mikroorganizma na njegovo okruženje.
- Svaka uporaba antimikrobika prisiljava mikroorganizme da se prilagode ili umru.
- Mikroorganizmi su ti koji koloniziraju, a ponekad i inficiraju ljude i životinje, i postaju rezistentni na antimikrobike, a ne sami ljudi ili životinje. Ljudi i životinje sami po sebi ne postaju rezistentni na terapije antimikrobicima, već su to bakterije i drugi mikroorganizmi.
- Rezistencija na antimikrobike rezultira smanjenjem ili eliminacijom djelotvornosti antimikrobika za liječenje ili sprečavanje infekcije uslijed ovog mikroorganizma.

U slučaju bakterija, rezistencija na antibiotik je otpornost bakterije na djelovanje antibiotika.

- Bakterije su rezistentne na antibiotike kada su određeni antibiotici izgubili svoju sposobnost da ubiju ili zaustave rast pojedine bakterije.
- Određene bakterije prirodno su rezistentne na određene antibiotike (intrinzična ili urođena rezistencija).
- Veći problem predstavlja određena bakterija koja je normalno osjetljiva na antibiotike, a postane rezistentna kao posljedica prilagodbe uslijed genetske promjene (stečena rezistencija).
- Nadalje, kodiranje gena za rezistenciju na antibiotike za jednu vrstu bakterija može se vrlo lako proširiti unutar ljudskoga tijela na drugu vrstu bakterija putem izmjene genetskog materijala.
- U kontinuiranoj borbi za „ekološki prostor“, sve rezistentne bakterije su odabrane budući da antibiotici ubijaju još uvijek osjetljive bakterije oko njih.
- Sve bakterije rezistentne na antibiotik preživljavaju u prisutnosti antibiotika, te rastu i razmnožavaju se uzrokujući dulja razdoblja bolesti ili čak i smrt.
- Zaraze koje uzrokuju bakterije rezistentne na antibiotik mogu zahtijevati veći stupanj skrbi, kao i alternativne i skuplje antibiotike, što može također imati ozbiljne nuspojave. Liječenje bakterija rezistentnih na antibiotik može zahtijevati intravenoznu primjenu antibiotika u bolnicama umjesto peroralnu primjenu antibiotika od strane bolesnika u njihovom domu.
- Nakon što se uistinu utvrde kod pojedinca, bakterije rezistentne na antibiotik mogu se proširiti na drugu osobu, a visoki stupanj potrošnje antibiotika u populacije (bolničke ili unutar zajednice) uvelike potiče takvo širenje.

Rezistencije na više lijekova odgovara rezistenciji mikroorganizma na više vrsta antimikrobika.

- Ovaj problem rezistencije na više lijekova važan je za sve mikroorganizme, uključujući i bakterije odgovorne za infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom, mikroorganizmima odgovornima za infekcije koje se prenose hranom i vodom, tuberkulozu i mikroorganizme odgovorne za spolno prenosive bolesti, primjerice gonoreju i HIV.
- Mikroorganizmi rezistentni na više lijekova predstavljaju izazov pri određivanju terapije zbog ograničenog broja mogućnosti (ukoliko uopće postoje) za provođenje terapije bolesnika zaraženih ovim mikroorganizmima.

Primjeri najčešćih bakterija rezistentnih na više lijekova uključuju:

- meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- vankomicin rezistentne enterokoke (VRE)
- enterobakterije koje proizvode beta laktamaze proširenog spektra (ESBL) (primjeri najčešćih enterobakterija uključuju *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*)
- bakteriju *Pseudomonas aeruginosa* rezistentna na više lijekova
- bakteriju *Clostridium difficile*

Dva glavna pokretača rezistencije antimikrobike su:

- primjena antimikrobika, koja stavlja ekološki pritisak na mikroorganizme i doprinosi pojavi i odabiru mikroorganizama rezistentnih na antimikrobike u populacija;
- širenje i unakrsni prijenos mikroorganizama rezistentnih na antimikrobike između ljudi, životinja te između ljudi, životinja i okoliša.

Stoga su dva glavna područja za upravljanje, kontrolu i sprečavanje rezistencije na antimikrobik:

- razumna uporaba antimikrobika (primjerice samo kada je to potrebno, u ispravnoj dozi, u ispravnim intervalima doza i za ispravno trajanje);
- higijenske mjere opreza za kontrolu unakrsnog prijenosa mikroorganizama rezistentnih na antimikrobike (kontrola infekcije), uključujući higijenu ruku, skeniranje, izolaciju, itd.

Rezistencija na antimikrobike na razini EU-a nastala je i uslijed antimikrobika koji se koriste u proizvodnji hrane za životinje.

- Antibiotici koji se koriste za liječenje i sprečavanje infekcija u životinja ubrajaju se u istu kemijsku grupu kao i oni koji se koriste za liječenje ljudi, stoga životinje mogu biti prijenosnici bakterija koje su rezistentne na antibiotike korištene za liječenje infekcija u ljudi;
- Određene bakterije, primjerice *Salmonella* i *Campylobacter* povezane su s unosom kontaminirane hrane i uzrokuju proljev;
- Uslijed izlaganja antibioticima, životinje mogu biti prijenosnici bakterija *Salmonella* i *Campylobacter* rezistentnih na antimikrobike, a koje se prenose sa životinja na ljude putem hrane;

- Ljudi se također mogu zaraziti bakterijama rezistentnima na antimikrobike uslijed izravnog kontakta sa životinjama, što je i slučaj s određenim sojevima MRSA koji su ponekad izolirani iz stoke, a posebice svinja.
- No, glavni uzrok rezistencije na antimikrobike u mikroorganizama za ljude ostaje i dalje primjena antimikrobika u humanoj medicini, u zajednici i drugim zdravstvenim okruženjima.

Na razini pojedinca/bolesnika:

- Uzimanje antibiotika uvijek modificira normalnu bakterijsku floru u ljudi što često rezultira nuspojavama, primjerice proljevom, kao i pojavom i/ili selekcijom bakterija rezistentnih na antibiotik;
- Ove rezistentne bakterije mogu biti općenito prisutne, bez da uzrokuju infekcije, i do šest mjeseci, a ponekad i dulje;
- U slučaju bolesnika koji su kolonizirani /prenose rezistentne bakterije, općenito je izglednije da će se razviti infekcija s ovim rezistentnim bakterijama, a ne u slučaju varijanta osjetljivih na antibiotik iste bakterije;
- Antibiotici se ne smiju koristiti ako nisu potrebni, primjerice za virusne infekcije poput, običnih prehlada ili gripe;
- U slučaju potrebe za antibioticima (ovu odluku donosi liječnik koji propisuje recept), isti se moraju koristiti na odgovarajući način, odnosno u ispravnoj dozi, u ispravnim intervalima i samo tijekom propisanog razdoblja, kako bi se optimirala djelotvornost za liječenje infekcije i smanjili izgledi za pojavu rezistencije;
- Čak i u slučajevima primjerene uporabe antibiotika, rezistencija na antibiotike se ponekad razvija kao prirodna reakcija prilagodbe bakterije. Svaki put kada se pojavi i razvije bakterija rezistentna na antibiotik, mjere opreza za kontrolu infekcije neophodne su za sprečavanje širenja s prijenosnika zaraženog bolesnika na druge bolesnike ili osobe.

Na razini populacije:

- Na razini EU-a postoje velike razlike unutar država u razmjerima rezistentnih bakterija, a ove razlike, koje najčešće demonstriraju gradijent od sjevera ka jugu, uočene su za većinu bakterija rezistentnih na antimikrobik ispitanih od strane Europskog sustava za praćenje antimikrobne rezistencije (engl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance System - EARSS*);
- Postoje također velike razlike u primjeni antibiotika između država članica EU-a, kako je dokazano podacima dostupnima iz projekta Europskog praćenja potrošnje antimikrobika (eng. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)*);
- Nakon što je provjerena veličina populacije, države članice koje koriste najviše antibiotika za bolesnike na izvanbolničkom liječenju, primjerice Grčka i Cipar, koriste otprilike tri puta više antibiotika po stanovniku i po godini u odnosu na države članice koje koriste manje, primjerice Nizozemska;
- Razine potrošnje antibiotika u kontinuiranoj su korelaciji s razinama rezistencije na antibiotike, odnosno što se više antibiotika koristi u populaciji, veća je rezistencija na antibiotike u bakterija koje uzrokuju infekcije u ovoj populaciji.

Temeljem Direktive 2001/83/EZ i nacionalnih zakonskih propisa u državama članicama, antimikrobici predviđeni za sistemsku primjenu (odnosno ne lokalnu primjenu) trebaju se izdavati u ljekarnama samo uz predočenje recepta, najčešće od strane liječnika. Usprkos tome, u nekoliko država članica u ljekarnama je još uvijek prisutno izdavanje antimikrobika bez liječničkog recepta.

Od listopada 2008. godine, u UK-u bolesnici koji su asimptomatični, no dijagnosticirana im je klamidija mogu od svojih ljekarnika (bez liječničkog recepta) dobiti jednu dozu antibiotskog azitromicina, što predstavlja cjelokupan tijek liječenja. Ovo je jedina iznimka u slučaju koje se mogu izdati sistemski antibiotici bez liječničkog recepta.

U nekoliko su država uočeni trendovi smanjivanja primjene antibiotika u bolesnika na izvanbolničkom liječenju te rezistencije na antibiotike u bakterijama koje su najčešće odgovorne za infekcije u bolesnika.

- Šest država članica (odnosno Francuska, Belgija, Slovačka, Češka Republika, Slovenija i Švedska) nedavno su dostavile prijave o trendovima smanjivanja uporabe antibiotika u bolesnika na izvanbolničkom liječenju;
- U Francuskoj i Belgiji, smanjenje se pripisuje nacionalnim akcijama, uključujući javne kampanje o razumnoj uporabi antibiotika organizirane na nacionalnim razinama;
- Godišnje izvješće EARSS-a za 2007. godinu, kao i nacionalni podaci, ukazuju na smanjenje trendova rezistencije u bakterije *Streptococcus pneumoniae*, bakterije koja je najčešće odgovorna za infekcije u bolesnika na izvanbolničkom liječenju, posebice djece;
- Ova pozitivna iskustva iz pojedinih država članica EU-a predstavljaju pozadinu Europskog dana svjesnosti o antibioticima, kampanje za smanjivanje uporabe antibiotika u situacijama kada antibiotici nisu potrebni, primjerice u slučaju virusnih infekcija, poput prehlade i influence.

U nekoliko država uočeni su i trendovi smanjivanja u rezistenciji u slučaju mikroorganizama odgovornih za infekcije koje se mogu pripisati zdravstvenoj zaštiti, naime MRSA.

U godišnjem izvješću EARSS-a za 2007. godinu navedeno je kako je sedam država članica do sada prijavilo značajno smanjenje u postocima MRSA za *Staphylococcus aureus* iz infekcija iz krvotoka.

Izgledno je kako je ovo rezultat povećanih nastojanja na području kontrole zaraza, higijene ruku i pravila o uporabi antibiotika u bolnicama u ovim državama, što potvrđuju i nacionalni podaci iz primjerice Slovenije, Francuske i UK-a.

Usprkos ovim ohrabljujućim iskustvima, rezistencija na antimikrobike još je uvijek na visokoj razini ili se povećava u većini država članica, a posebice kada je riječ o čestim bakterijama poput *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*.

Nadalje, trenutno su u porastu slučajevi infekcija uslijed bakterija koje su u potpunosti ili gotovo u potpunosti rezistentne na antibiotike. Primjeri takvih bakterija su enterobakterije koje proizvode karbapenemazu (KPC) (često *Klebsiella pneumoniae*) i *Acinetobacter* rezistentan na više lijekova. Ne postoji racionalan

odabir za terapiju antibioticima kada je riječ o liječenju bolesnika, stoga se terapija najčešće oslanja na stare i toksične antibiotike poput kolistina.

Ovaj novi trend je zabrinjavajući budući da postoji tek vrlo mali broj spojeva koji se istražuju i razvijaju, a koji bi mogli biti djelotvorni protiv ovih bakterija, te bi mogli biti stavljeni u promet tek za 5-10 godina.

Moderna medicina se oslanja na dostupnost djelotvornih antibiotika u slučaju pojavnosti infekcijskih komplikacija ili za profilaksu infekcije. Intenzivna skrb, transplantacija organa, kemoterapija raka, skrb za nedonošćad, pa čak i uobičajeni kirurški zahvati, poput zamjene kuka ili koljena, ne bi bili mogući bez djelotvornih antibiotika.

Budući da mikroorganizmi rezistentni na antimikrobik ne odgovaraju na terapiju, infekcije uzrokovane ovim mikroorganizmima rezultiraju većim rizikom od smrti, produljenom bolešću i produljenim boravkom u bolnici, te većim rizikom od smrti. Trenutno nije poznat ukupan teret rezistentnosti na antimikrobike u slučaju svih zaraznih bolesti naveden u Odluci Komisije 2000/96/EZ (uključujući bolničke infekcije). Preliminarno je procijenjeno da broj smrtnih slučajeva, koji se izravno pripisuju bolnički stečenim infekcijama uslijed najčešćih bakterija rezistentnih na više lijekova, iznosi 1/3 do 1/2 cjelokupnog broja bolnički stečenih infekcija (vidjeti niže u tekstu) (ECDC, preliminarni podaci).

Rezistencija na antimikrobike je svjetski problem.

- Dok ljudi umiru u zemljama u razvoju uslijed nemogućnosti pristupa ispravnoj terapiji antimikrobicima, rezistencija na antimikrobike koja je rezultirala neprimjerenom uporabom uzrokuje zabrinutost na svim kontinentima;
- Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) izdala je globalnu strategiju i smjernice za pomoć državama prilikom uspostavljanja sustava za praćenje rezistencije na antimikrobike i primjenu intervencija, odnosno kako bi se osiguralo da se antibiotici mogu kupiti jedno uz liječnički recept.

Putnici kojima je potrebna bolnička skrb prilikom posjeta drugoj državi s visokim stupnjem prevalencije rezistencije na antimikrobik, unutar ili izvan EU-a, te koji se nakon toga vrata u svoju domicilnu državu, mogu se vratiti kolonizirani ili čak zaraženi bakterijama rezistentnima na više lijekova. Čak i bez kontakta sa sektorom zdravstvene zaštite, osobe koje putuju u državu s visokim stupnjem prevalencije rezistentnosti na antimikrobik mogu se vratiti kolonizirani bakterijama rezistentnima na više lijekova.