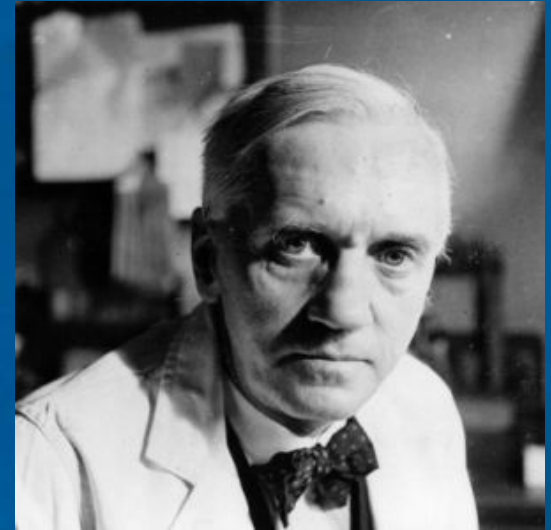


Antimikrobna rezistencija

Boris Habrun, Gordan Kompes



- The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops
- Then there is a danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to nonlethal quantities of the drug make them resistant
- Alexander Fleming, 1945.



Uvod

- 1950-ih – antibiotici utječu na bolji prirast i konverziju u životinja
- Antimikrobni lijekovi su davani u terapijskoj i subterapijskoj dozi
- Terapijska doza – viša doza lijeka tijekom kraćeg vremenskog razdoblja (metafilaksa)
- Subterapijska doza – manje doze lijeka tijekom duljeg vremenskog razdoblja – promotori rasta

Uvod

- 1963- epidemija rezistentne *Salmonella* Typhimurium u Velikoj Britaniji
- 1960-ih Europske zemlje zabranjuju uporabu antibiotika značajnih u humanoj medicini kao promotore rasta (vankomicin, tetraciklini, penicilin, streptomycin)
- Zabrana se odnosila na specifične molekule, no ne i na strukturno slične lijekove (vankomicin - avoparcin)



Stuart Levy, 1974

- Rezistentne bakterije postaju dominantne u crijevnoj mikroflori pilića ubrzo nakon početka davanja hrane s malom količinom oksitetraciklina
- Osoblje na farmi ubrzo u crijevnoj mikroflori ima koliformne bakterije otporne na tetracikline
- Bakterije su posjedovale plazmide s genima za rezistenciju prema više antimikrobnih lijekova
- 6 mjeseci nakon uklanjanja oksitetraciklina iz hrane ni radnici nisu imali multiplerezistentne sojeve

Hummel et al. (1980's)

- Rezistencija prema streptotricinu – uzrokovana uporabom nurseotricina kao promotora rasta
- Rezistencija *Enterococcus faecium* na streptogramin – uporaba virginiamicina kao promotora rasta



Širenje rezistencije

- Bakterijska rezistencije se može prenijeti sa životinja na ljude putem hrane, vode, onečišćenjem okoliša ili izravnim dodirrom
- *Campylobacter*, *Salmonella* i neki sojevi *Escherichia coli* su primjer zoonotskih bakterija koje inficiraju ljude putem hrane
- Komenzalna bakterijska flora (*E. coli*, *Enterococcus* spp.) može biti rezervoar gena odgovornih za rezistenciju

Ograničenje uporabe antibiotika

- 1986 - Švedska zabranjuje uporabu antibiotika kao promotora rasta
- 1997 - EU zabranjuje uporabu avoparcina
- 2006 - EU zabranjuje uporabu svih promotora rasta
- 2006 - Hrvatska zabranjuje uporabu svih promotora rasta
- *Offic. J. of the EU vol. 58 C 299; Commission Notice - Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine*

Nadzor antimikrobne rezistencije

- Velik broj programa u EU koristi se za nadzor antimikrobne rezistencije u ljudi i životinja
- Tim se programima prvenstveno prati rezistencija bakterija patogenih za ljude, zoonotskih bakterija i tzv. indikatorskih bakterija koje su dio fiziološke mikroflore crijeva
- Malo pažnje se posvećuje uzročnima specifičnih bolesti životinja

Razvoj antimikrobne rezistencije

- Antimikrobni lijekovi koji se koriste u životinja koje se koriste za hranu najčešće su isti ili pripadaju istim skupinama lijekova koji se rabe u humanoj medicini
- Antimikrobna rezistencija je najčešći nepoželjni učinak uporabe antimikrobnih lijekova
- Antibiotška selekcija rezistetnih bakterija (pathogenih, komenzalnih i okolišnih)

**Cell wall synthesis**

Cycloserine
Vancomycin
Bacitracin
Fosfomycin
Penicillins
Cephalosporins
Monobactams
Carbapenems

Folic acid metabolism

Trimethoprim
Sulfonamides

PABA

Cell membrane

Polymyxins

DNA replication (DNA gyrase)

Nalidixic acid
Quinolones

DNA-dependent RNA polymerase

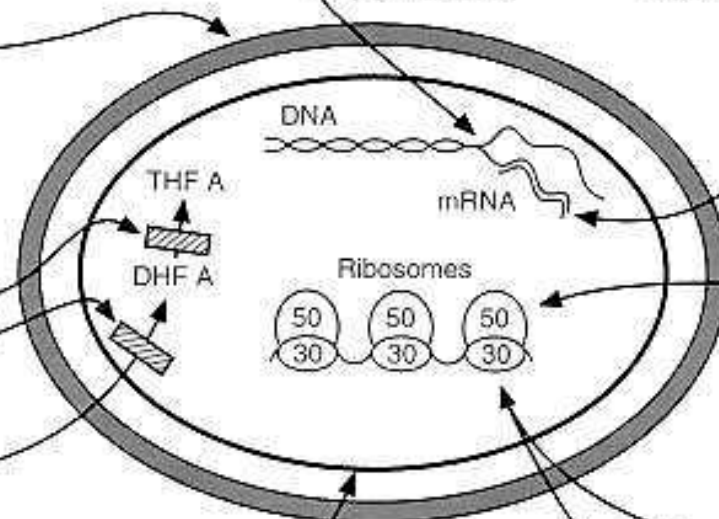
Rifampin

Protein synthesis (50S inhibitors)

Erythromycin
Chloramphenicol
Clindamycin

Protein synthesis (30S inhibitors)

Tetracycline
Spectinomycin
Streptomycin
Gentamicin, tobramycin
Amikacin

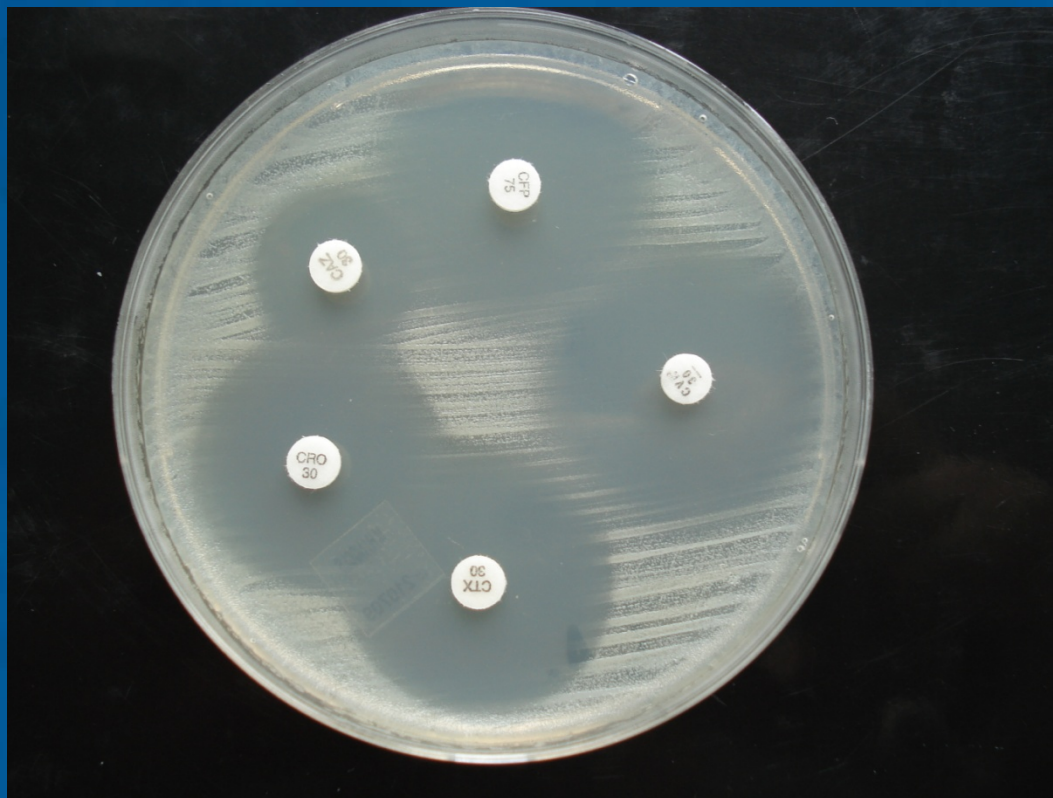


Razvoj antimikrobne rezistencije

- Prirodna rezistencija
- Genetske promjene
 - 1. Mutacija gena na kromosomima
 - 2. Distribucija ekstrakromosomalnih gena (plazmida, transposona, integrona, bakteriofaga) iz jedne u drugu bakteriju čime postaje rezistentna
- Antibiotaska selekcija
- U EU svake godine infekcije multiplerezistentnim bakterijama uzrokuju oko 25.000 smrti u ljudi

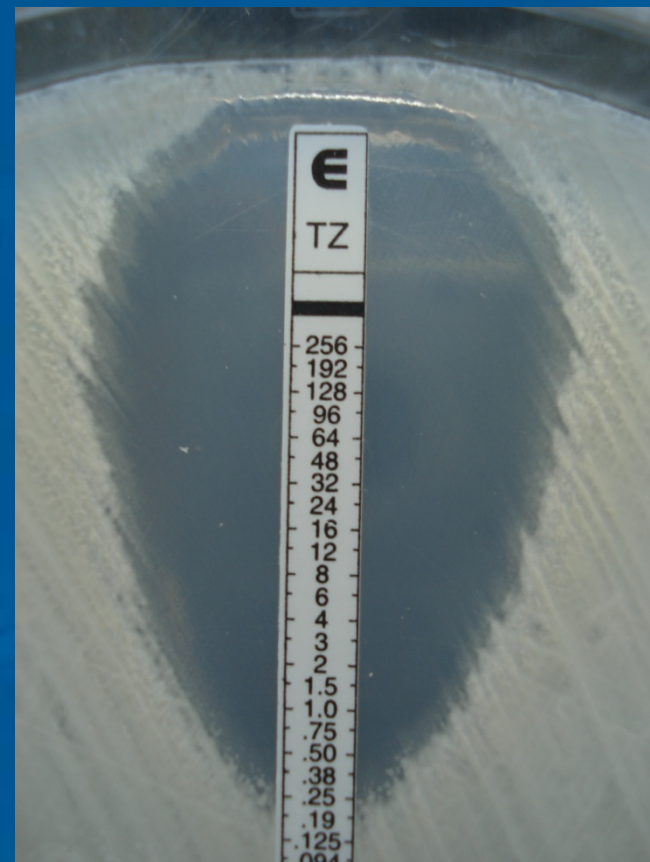
Određivanje osjetljivosti bakterija

- Disc difuzijski postupak



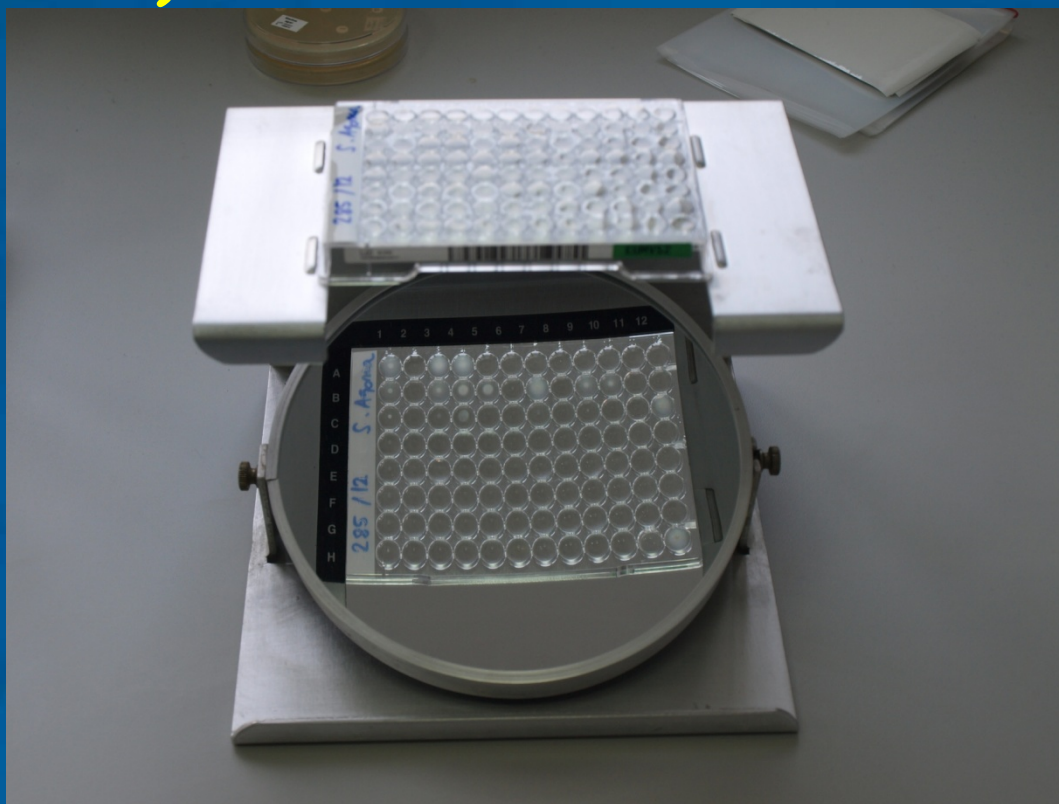
Određivanje osjetljivosti bakterija

- E-test (određivanje MIK-a)



Održivanje osjetljivosti bakterija

- Mikrodilucijski postupak (Određivanje MIK-a)





Nadzor antimikrobne rezistencije u zoonotskih i komenzalnih bakterija iz životinja koje služe za hranu u Hrvatskoj



- *Salmonella* spp.- perad, svinje, goveda
- *Campylobacter* - perad, svinje, goveda
- *Enterococcus* - perad, svinje, goveda
- *E. coli* - perad, svinje, goveda
- MRSA - svinje



Rezistencija salmonela

- *Salmonella* je drugi najvažniji zoonotski patogen u EU
- Visok postotak rezistencije prema ciprofloksacinu i nalidiksičnoj kiselini u kokoši i purana
- Nizak postotak rezistencije prema ciprofloksacinu i nalidiksičnoj kiselini u svinja
- Rezistencija na teracikline, ampicilin i sulfonamide
- Panzootija monofazne *S. Typhimurium* svinja, multiplorezistetni sojevi





Salmonella spp (n=126)

Gallus gallus

| Antimikrob. lijek | % rezistencije | Antimikrob. lijek | % rezistencije |
|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| Ampicillin | 7,1 | Nalidixic acid | 64,3 |
| Cefotaxime | 0,0 | Sulfametoxazole | 15,1 |
| Ceftazidime | 0,0 | Tetracycline | 11,1 |
| Chloramphenicol | 0,0 | Trimethoprim | 4,0 |
| Ciprofloxacin | 62,7 | Meropenem | 0,0 |
| Colistin | 0,0 | Tigecycline | 0,0 |
| Gentamicin | 0,8 | Azithromycin | 4,0 |

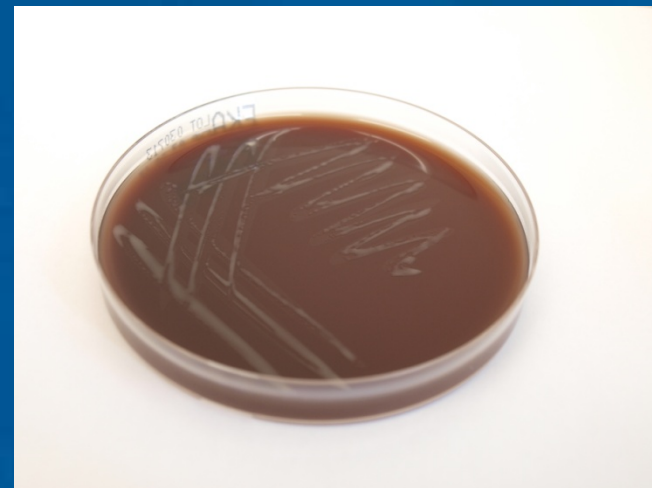


Salmonella u svinja (n=43)

| Antimikrobni lijek | % rezistencije | Antimikrobni lijek | % rezistencije |
|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| Ampicillin | 39,5 | Nalidixic acid | 6,9 |
| Cefotaxime | 0,0 | Sulfametoxazole | 32,5 |
| Ceftazidime | 0,0 | Tetracycline | 32,5 |
| Chloramphenicol | 13,9 | Trimetoprim | 13,9 |
| Ciprofloxacin | 4,6 | Gentamicin | 0,0 |
| Colistin | 0,0 | | |

Termotoleratni kampilobakteri

- Najčešći uzročnici gastrointestinalnih infekcija u ljudi u EU
- Rezistencija u sojeva izdvojenih iz kokoši visoka je prema ciprofloksacinu, nalidiksičnoj kiselini i tetraciklinima





Campylobacter kokoš

| <i>Campylobacter coli</i> (n=118) | | <i>Campylobacter jejuni</i> (n=122) | |
|-----------------------------------|----------------|-------------------------------------|----------------|
| Antimikrobni lijek | % rezistencije | Antimikrobni lijek | % rezistancije |
| Ciprofloxacin | 44,1 | Ciprofloxacin | 30,3 |
| Erithromycin | 0,0 | Erithromycin | 0,0 |
| Gentamicin | 2,5 | Gentamicin | 1,6 |
| Nalidixic acid | 40,7 | Nalidixic acid | 30,3 |
| Streptomycin | 1,7 | Streptomycin | 8,2 |
| Tetracycline | 22,1 | Tetracycline | 9,0 |

Rezistencija *E. coli*

- Multiplo rezistentni sojevi (smanjena osjetljivost prema najmanje 3 skupine antimikrobnih lijekova) najčešće se izdvajaju iz kokoši i svinja
- Najčešća rezistencija prema tetraciklinima, sulfonamidima, streptomycinu i ampicilinu



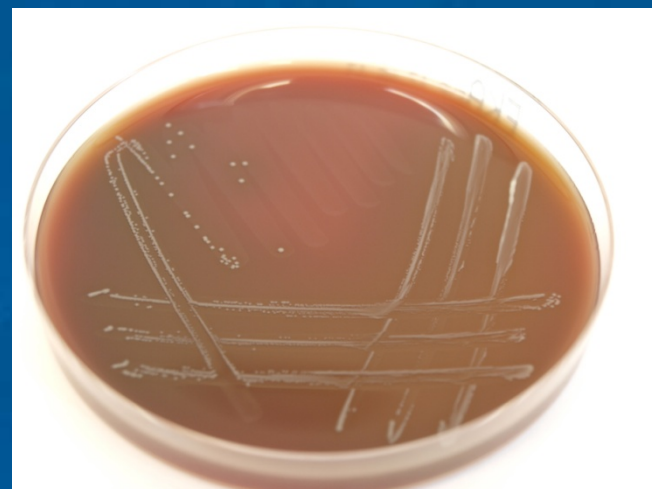


E. coli (kokoš, n= 170)

| Antimikrobni lijek | % rezistencije | Antimikrobni lijek | % rezistencije |
|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| Ampicillin | 56,5 | Nalidixic acid | 74,7 |
| Cefotaxime | 0,6 | Sulfametoxazole | 44,7 |
| Ceftazidime | 0,6 | Tetracycline | 43,5 |
| Chloramphenicol | 11,2 | Trimethoprim | 28,8 |
| Ciprofloxacin | 80,6 | Meropenem | 0,0 |
| Colistin | 0,0 | Tigecycline | 0,0 |
| Gentamicin | 5,3 | Azithromycin | 1,8 |

Rezistencija enterokoka

- Indikatorska bakterija
- U ljudi – endokarditis, infekcije CNS-a, otitis, sinusitis, artritis, endoftalmitis, etc.
- Bolničke infekcije
- Sojevi rezistentni na vankomicin





Enterococcus faecalis (n=86)

| Antimikrobni lijek | % rezistencije | Antimicrobni lijek | % rezistencije |
|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| Ampicillin | 5,8 | Gentamicin | 5,8 |
| Cloramphenicol | 4,6 | Linezolid | 0,0 |
| Ciprofloxacin | 36,1 | Teicoplanin | 0,0 |
| Daptomicin | 0,0 | Tetracycline | 89,6 |
| Erithromycin | 48,9 | Tigecycline | 0,0 |
| Vancomycin | 4,7 | | |



Enterococcus faecium (n=66)

| Antimikrobni lijek | % rezistencije | Antimikrobni lijek | % rezistencije |
|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| Ampicillin | 15,2 | Gentamicin | 3,1 |
| Cloramphenicol | 1,5 | Linezolid | 3,1 |
| Ciprofloxacin | 28,8 | Teicoplanin | 0,0 |
| Daptomicin | 9,1 | Tetracycline | 69,9 |
| Erithromycin | 43,9 | Tigecycline | 1,5 |
| Vancomycin | 0,0 | | |

Antimikrobna rezistencija bakterija uzročnika specifičnih infekcija u životinja

E. coli u svinja

- Neonatalna kolibaciloza
- Kolibaciloza odbite prasadi
- Edemska bolest





ETEC u svinja (n=114)

| Antimikrobni lijek | % rezistencije | Antimikrobni lijek | % rezistencije |
|----------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| Amoxicillin | 33 | Gentamicin | 32 |
| Amoxicillin + clavul. acid | 5 | Streptomycin | 74 |
| Cefotaxime | 0 | Spectinomycin | 42 |
| Colistin | 3 | Tetracycline | 89 |
| Enrofloxacin | 21 | Sulfametoxazole + trimethoprim | 50 |

Antimikrobna rezistencije u bakterija iz kućnih ljubimaca

- *Staphylococcus pseudintermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*
- *Pioderma*, *cistitis*, *otitis externa*
- Methicilin rezistentni sojevi *S. pseudintermedius* and *S. aureus*

Kritično značajni antimikrobni lijekovi

- WHO definira "critically important" antimicrobials zato što su jedini ili jedni od samo nekoliko lijekova koji služe u liječenju po život opasnih infekcija ljudi
- Karbapenemi, 3. i 4. generacija cefalosporina, fluorkinoloni i makrolidi
- Kolistin

Prijetnje u humanoj medicini

- *E. coli* koja tvori ESBL (Enterobacteriaceae)
- Karbapenemi su zadnja linija obrane protiv bakterija koje tvore ESBL
- Tvorba ESBL je inducirana uporabom 3. i 4. generacije cefalosporina
- Perad, Danska
- Svinje, Njemačka
- Hrvatska - nadzor je započeo 2015. god.

Prijetnje u humanoj medicini

- "superbakterije" - bakterije koje tvore karbapenemaze
- *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* i *A. baumannii*
- Posjeduju različite karbapenemaze (KPC, OXA 48, VIM, NDM)
- Imipenemaza - *P. aeruginosa*
- Hrvatska - nadzor je započeo 2015. god.

Razumna i opravdana uporaba antimikrobnih lijekova

- Primjena lijeka na temelju određivanja antimikrobne osjetljivosti
- Ako je učinkovit lijek uskog spektra djelovanja, ne daju se lijekovi širokog spektra
- Dovoljno velika doza, najkraće vrijeme
- Lokalno lijekovi na koje se malokad javlja rezistencija

Razumna i opravdana uporaba antimikrobnih lijekova

- Ciklička uporaba antibiotika
- Izbjegavanje oralne primjene
- Primjena na osnovi jasnih medicinskih razloga



Hvala na
pozornosti

Pitanja?