

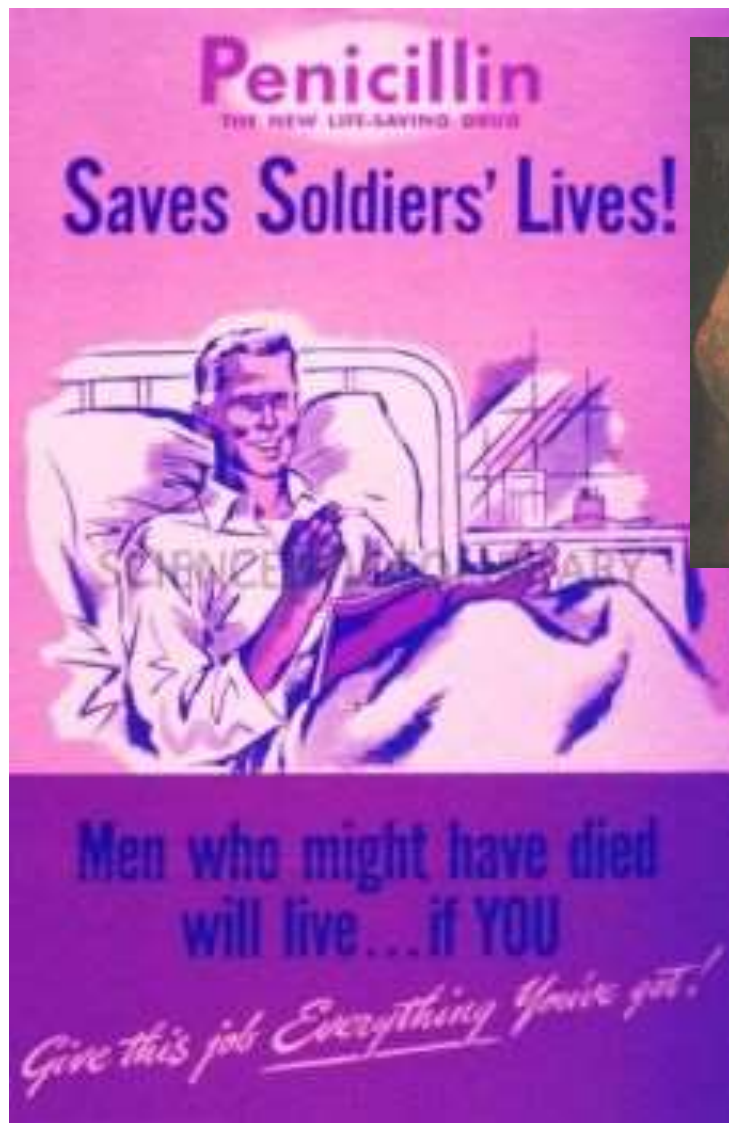
Pomen protimikrobnih zdravil in skrbi za njihovo ustrezno predpisovanje

Bojana Beović

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska
stanja

UKC Ljubljana





Pomen antibiotičnega zdravljenja

- **Smrtnost pljučnice po gripi zmanjšana s 30 na 10%** (predvidena resnost gripe leta 1918 flu v današnjih razmerah, Chen YW, et al. PlosOne 2012; 7: e29219.)
- **Zmanjšanje smrtnosti bakterijskega meningitisa z 80% na 20%** (1935 - 1957, Wilson FM, Lerner AM, NEJM 1964; 271: 1235-8.)
- **Zmanjšanje pogostnosti okužb kirurške rane pri kolorektalni kirurgiji z 20 na 10%**

Talbot TR, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. V: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandel, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p 3533-47.

- 
- Veliki kirurški posegi
 - Transplantacije organov
 - Obravnava na oddelkih za intenzivno zdravljenje
 - Nevtropenični bolniki
 - Drugi imunsko oslabei bolniki
 - Okužbe pri kroničnih bolnikih
 - Okužbe pri starostnikih

SMRTNO
NEVARNO

Razvoj odpornosti proti antibiotikom

<u>First Report Of Resistance</u>	<u>Agent</u>	<u>Date of FDA Approval</u>
1940	Penicillin	1943
1947	Streptomycin	1947
1956	Tetracycline	1952
1970	Gentamicin	1967
1983 (1981)	Cefotaxime	1981
1999	Linezolid	2000

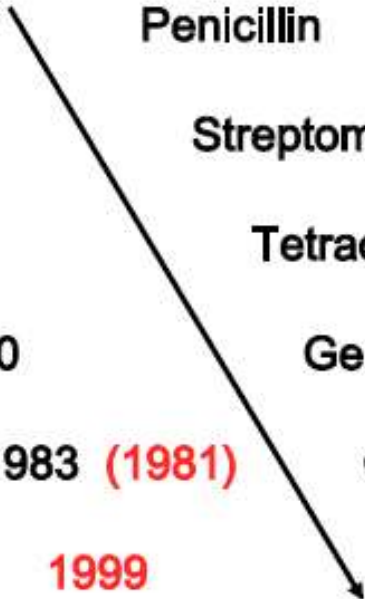
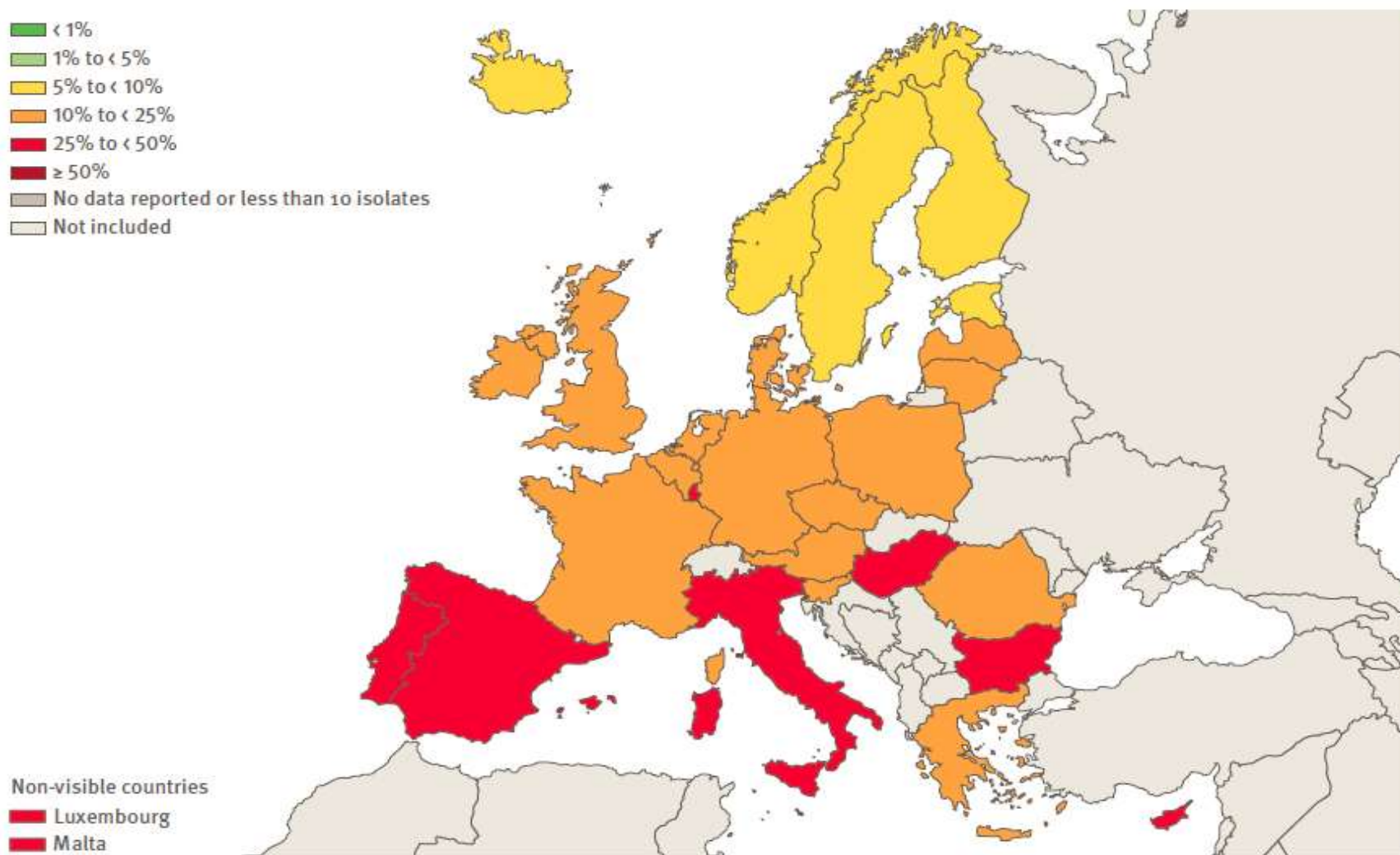
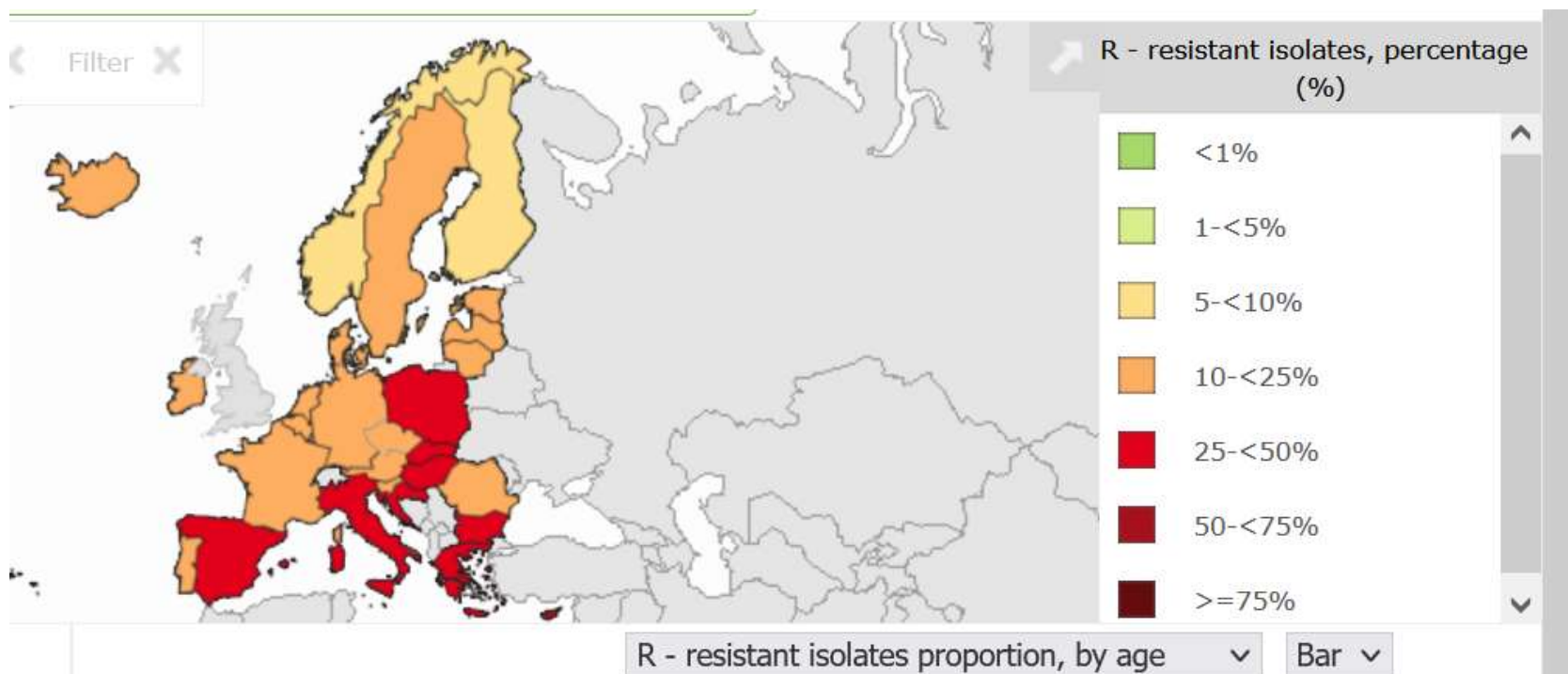


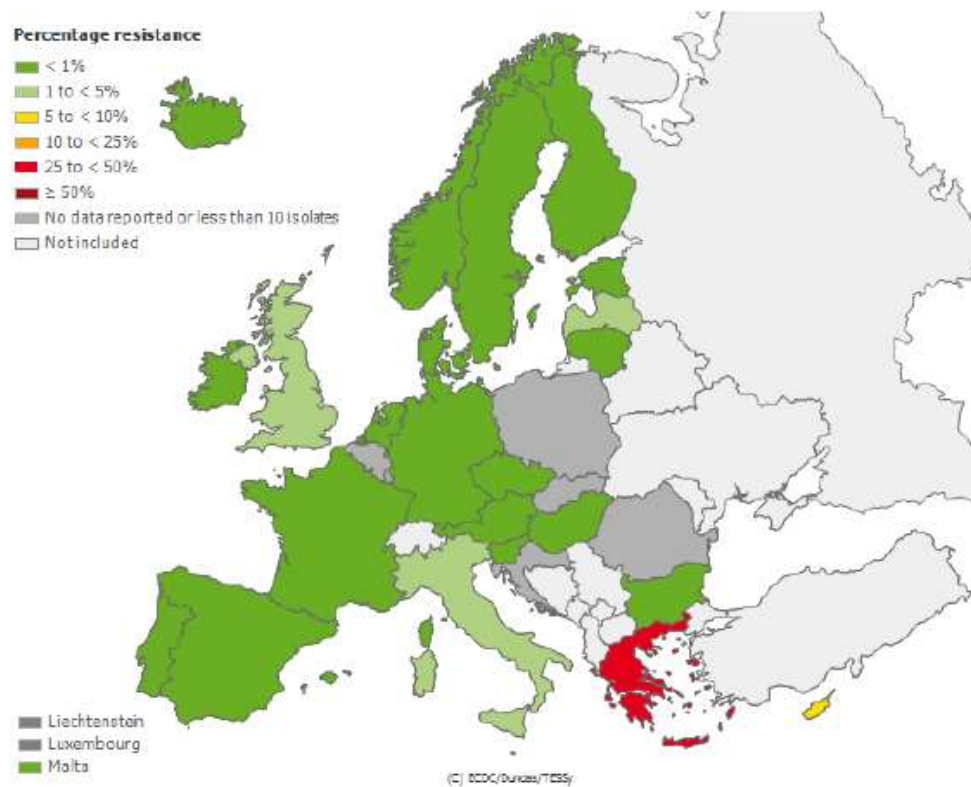
Figure 5.15: *Escherichia coli*: proportion of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones in 2009



E. coli, odpornost proti fluorokinolonom 2021



Proportion of Carbapenems Resistant (R) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2008



This report has been generated from data submitted to TESSy, The European Surveillance System on 2015-04-17. Page: 1 of 1. The report reflects the state of submissions in TESSy as of 2015-04-17 at 16:00

Odpornost proti karbapenemom, *Klebsiella pneumoniae* 2021

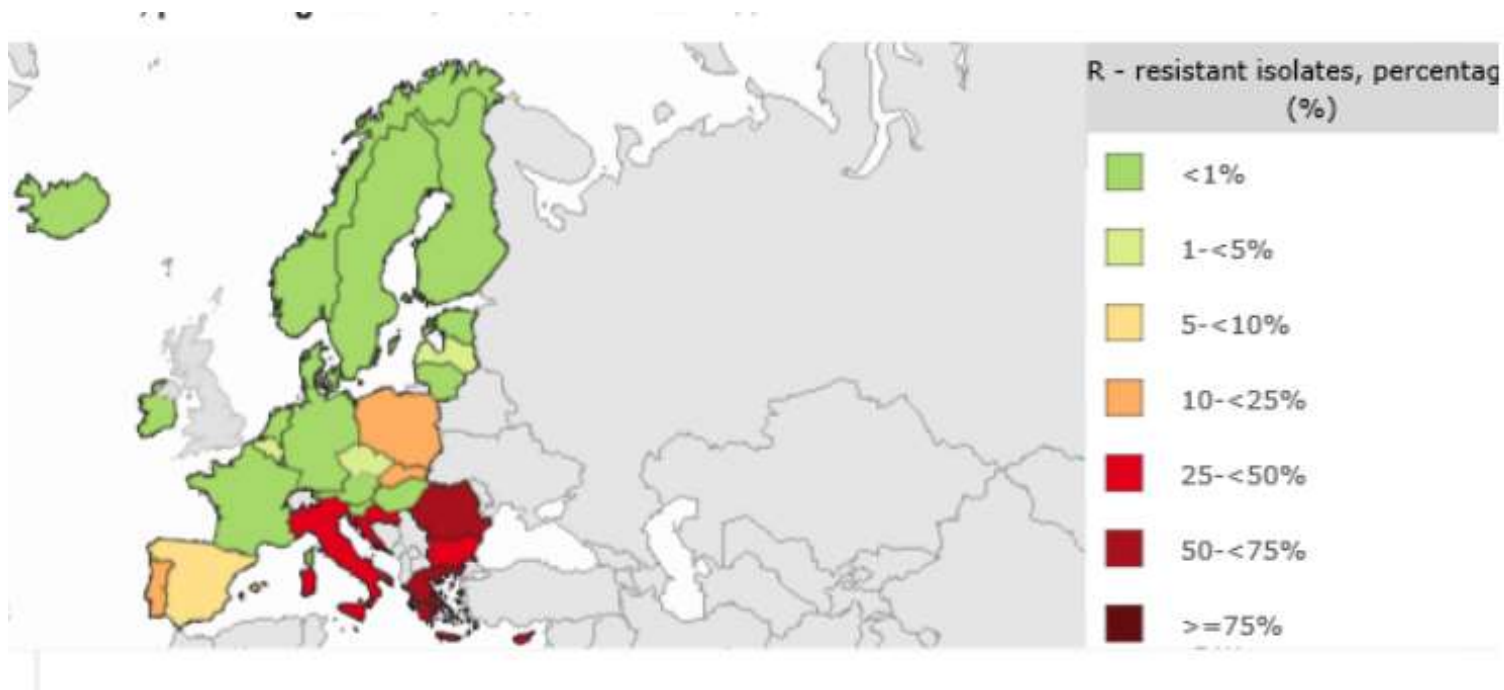
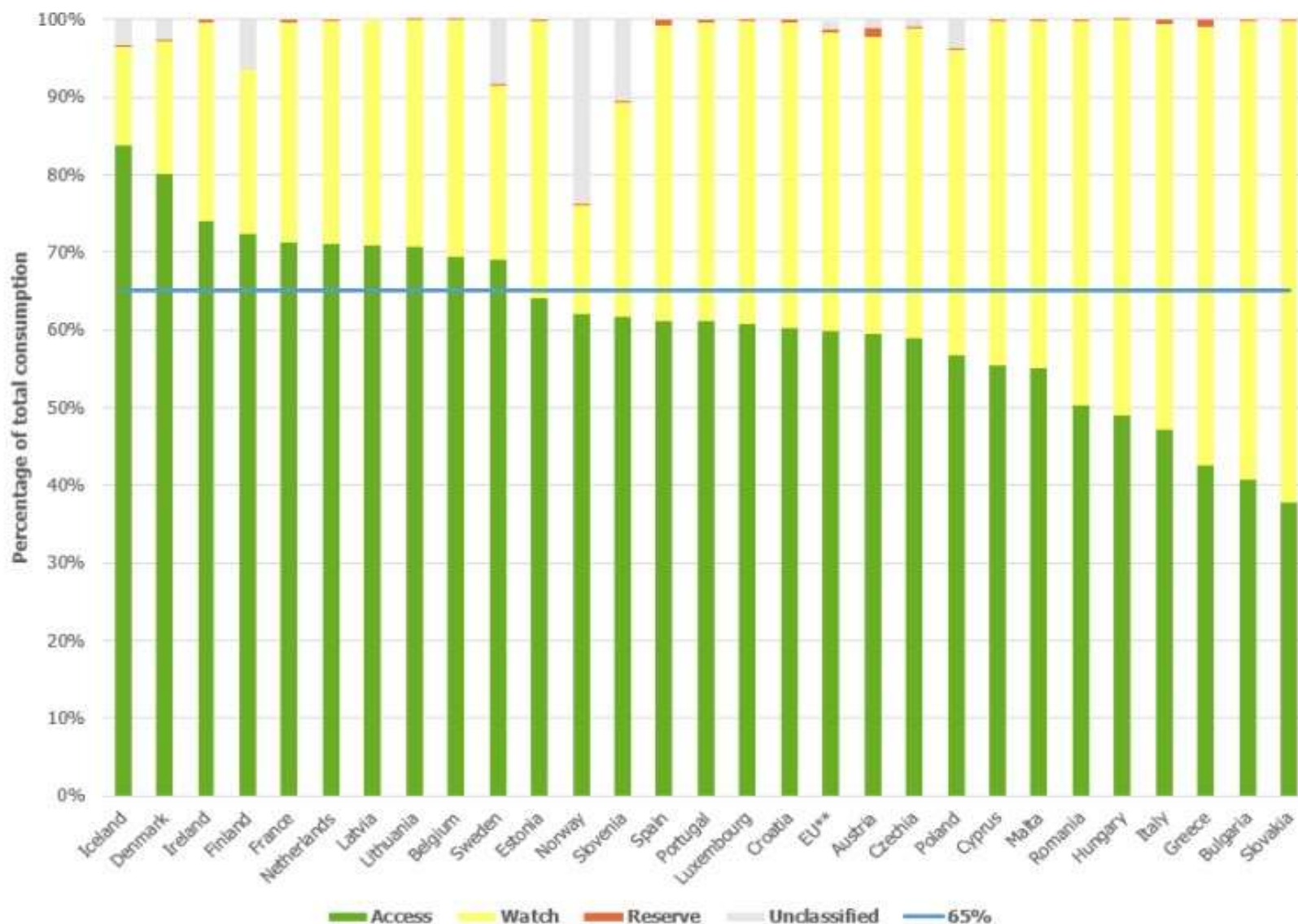


Figure 1. Total consumption of antibacterials* according to WHO AWaRe classification, percentage by class EU/EEA countries, 2022



Ambulantna poraba v EU

(DDD/1000 preb/dan)

Figure 3. Community consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC level 3 sub-group, EU/EEA countries, 2022 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)

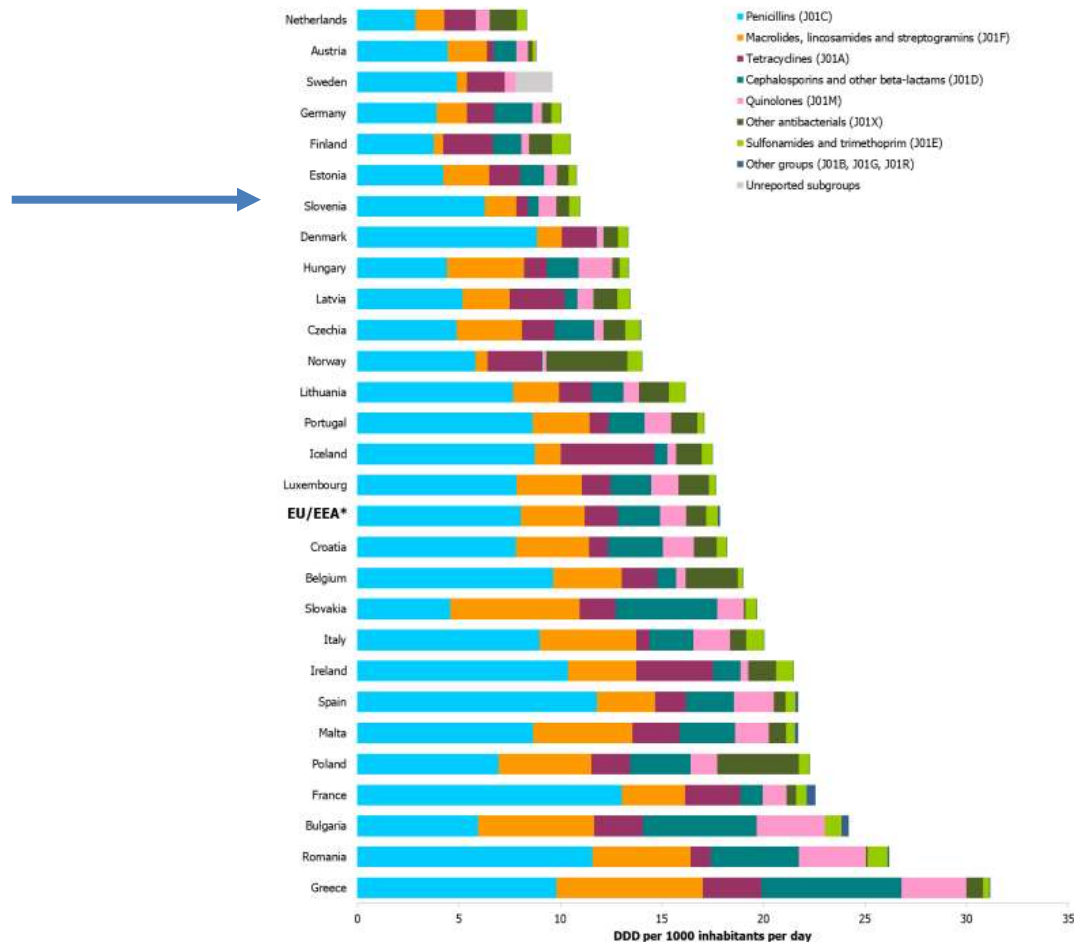


Table 2. Total number of blood isolates of the selected antibiotic-resistant bacteria as reported to EARS-Net, and estimated number of bloodstream infections, number of infections, number of attributable deaths and number of disability-adjusted life years (DALYs), EU/EEA, 2016-2020

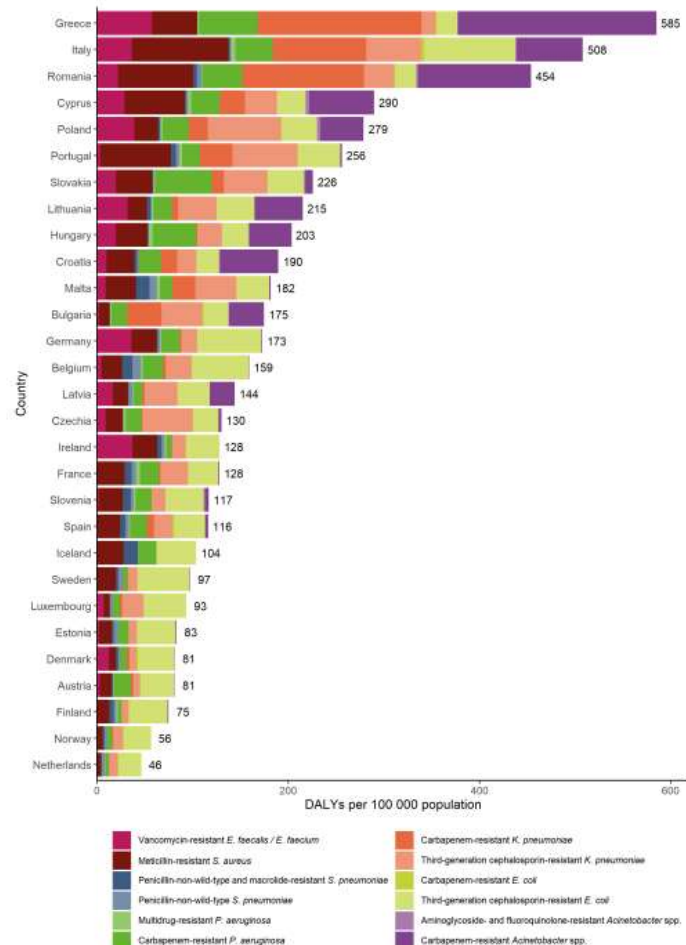
	2016	2017	2018	2019	2020
Number of blood isolates as reported to EARS-Net*	39 729	44 306	53 557	54 450	51 798
Estimated number of bloodstream infections after correction for population coverage	107 404	109 556	127 896	134 277	122 070
Estimated median number of infections, all types (95% UI)	685 433 (589 451 - 792 873)	701 816 (603 052 - 811 925)	822 075 (706 070 - 951 816)	865 767 (742 802 - 1 003 591)	801 517 (684 955 - 932 213)
Estimated median number of attributable deaths (95% UI)	30 730 (26 935 - 34 836)	31 178 (27 388 - 35 296)	36 605 (32 227 - 41 352)	38 710 (34 053 - 43 748)	35 813 (31 395 - 40 584)
Estimated median number of DALYs (95% UI)	909 488 (813 858 - 1 013 060)	918 117 (820 200 - 1 024 443)	1 046 858 (940 859 - 1 161 268)	1 101 288 (988 703 - 1 222 498)	1 014 799 (908 022 - 1 129 999)

European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Stockholm: ECDC; 2022.

Burden of AMR in EU/EEA, 2020

TECHNICAL REPORT Assessing the Health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020

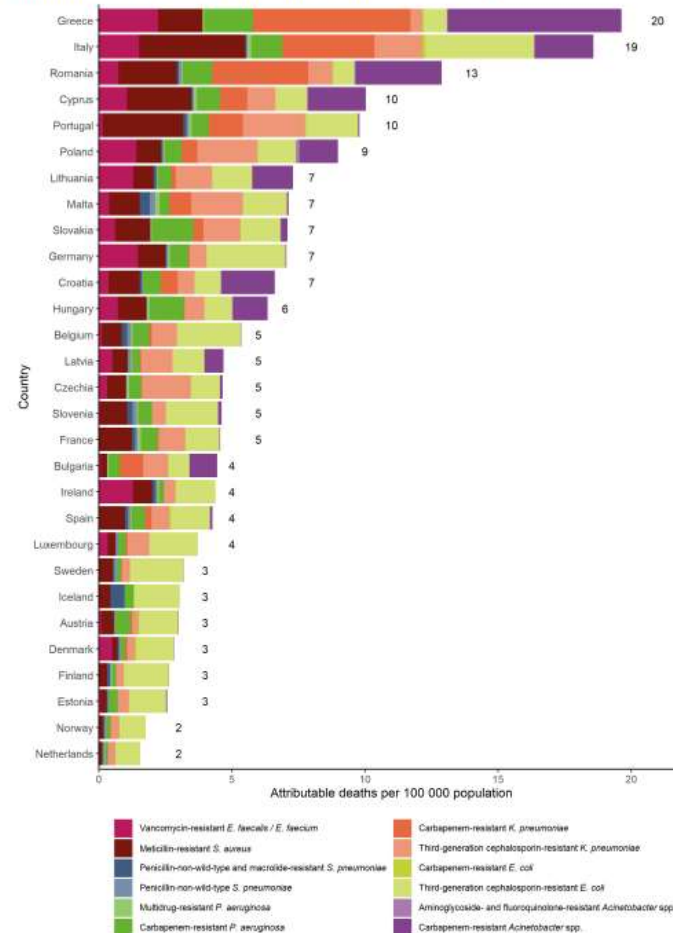
Figure 4. Estimations of the burden of infections with antibiotic-resistant bacteria presented as disability-adjusted life years (DALYs) per 100 000 population by country*, EU/EEA, 2020



*For Sweden, data reported to EARS-Net for 2016-2020 could not be checked for possible duplicate cases reported from the same patient.

Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020 TECHNICAL REPORT

Figure 5. Estimations of the burden of infections with antibiotic-resistant bacteria presented as attributable deaths per 100 000 population by country*, EU/EEA, 2020



*For Sweden, data reported to EARS-Net for 2016-2020 could not be checked for possible duplicate cases reported from the same patient.

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Lancet 2022; 399: 629–55

Antimicrobial Resistance Collaborators*

1,27 milijona smrti, pripisljivih mikrobni odpornosti

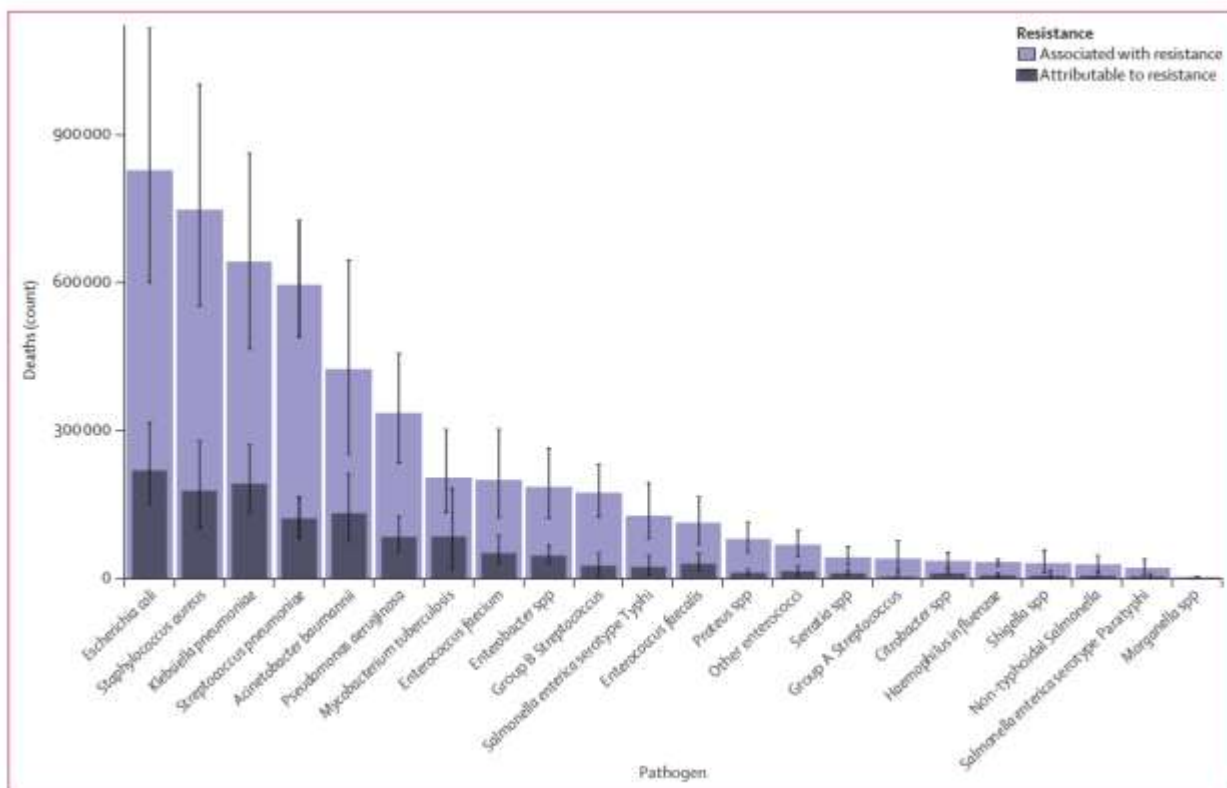
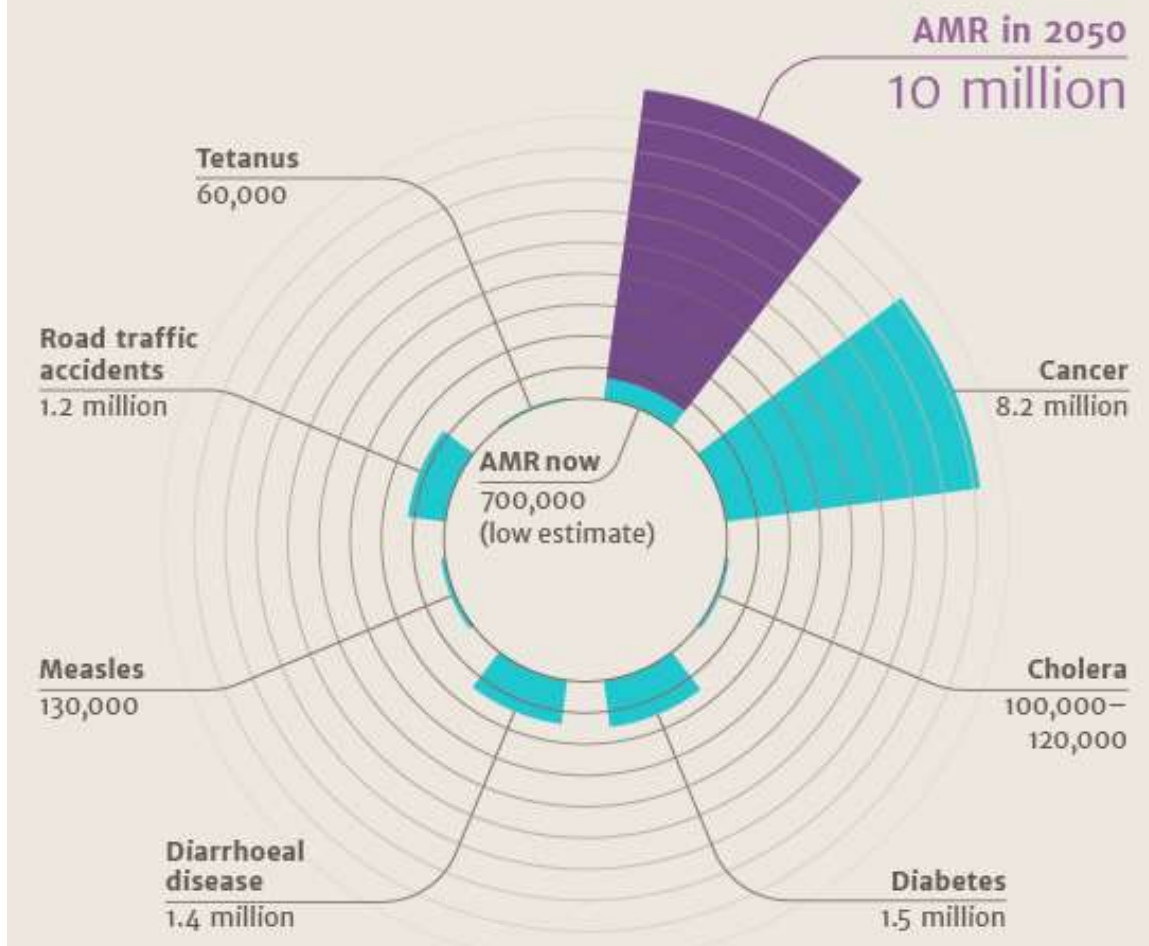


Figure 4: Global deaths (counts) attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by pathogen, 2019
Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals.

Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death



O'Neill J. 'Review on Antimicrobial Resistance, Tackling drug-resistant infections globally: An overview of our work. 2016'

26. 09. 2024

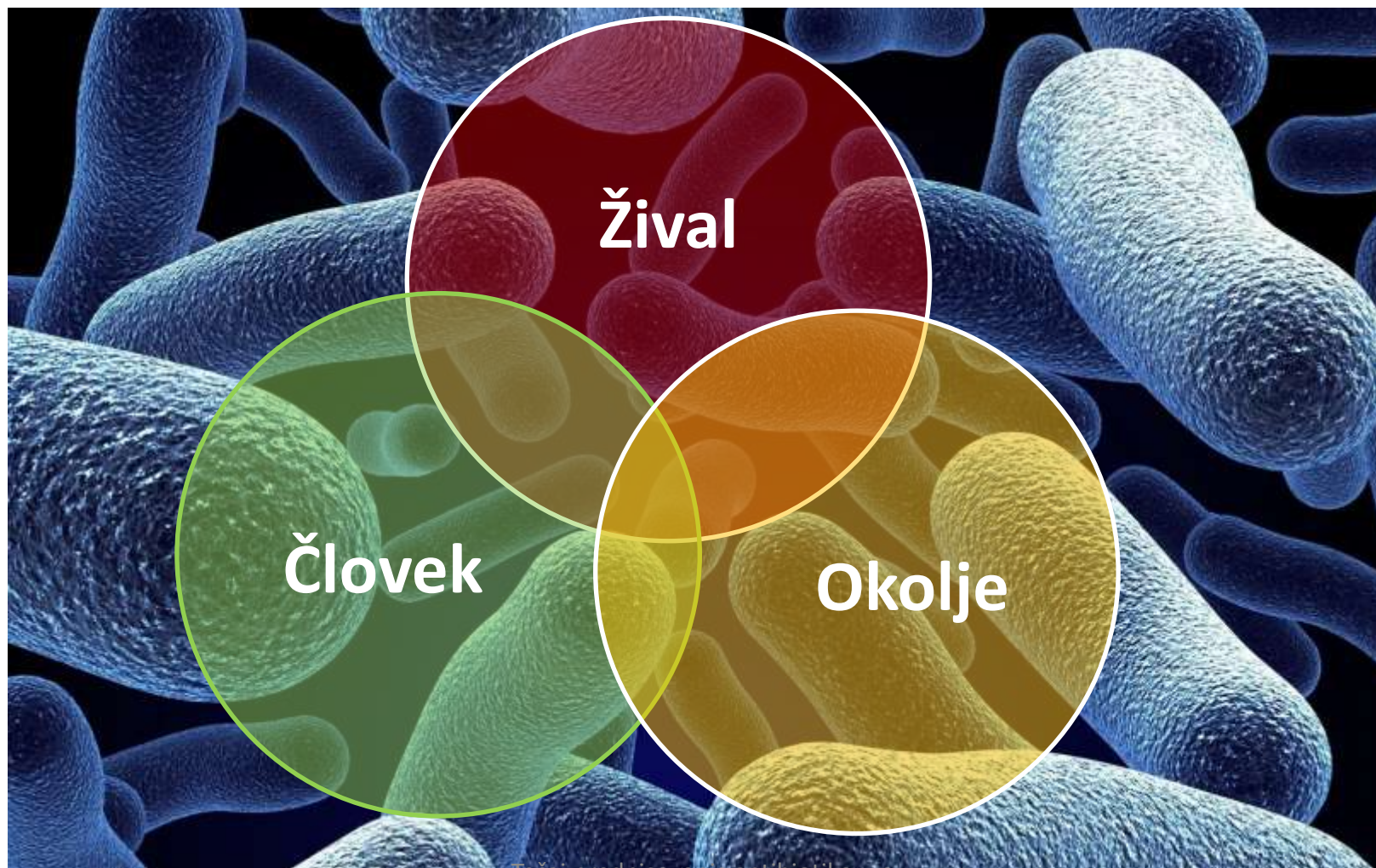
lečaj predpisovanja antibiotikov za
specializante urgentne medicine (supp

(supported by Wellcome Trust and UK government)

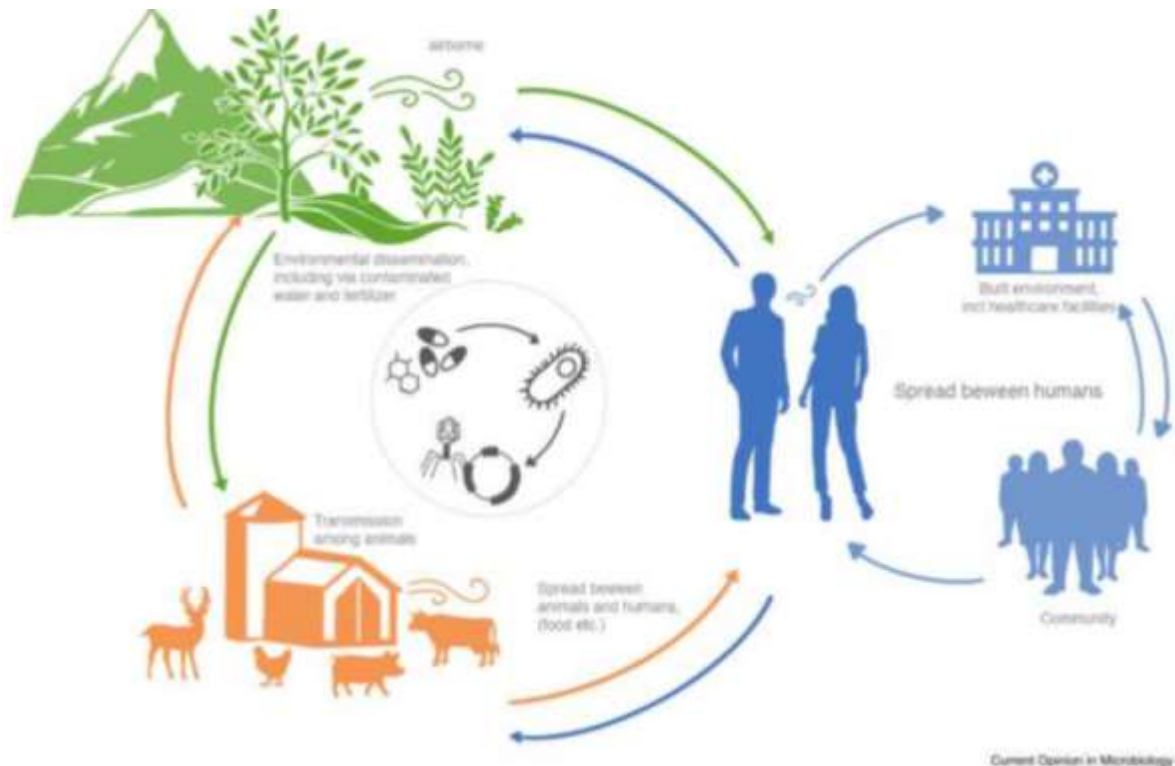
Bakterije so naše najbližje okolje



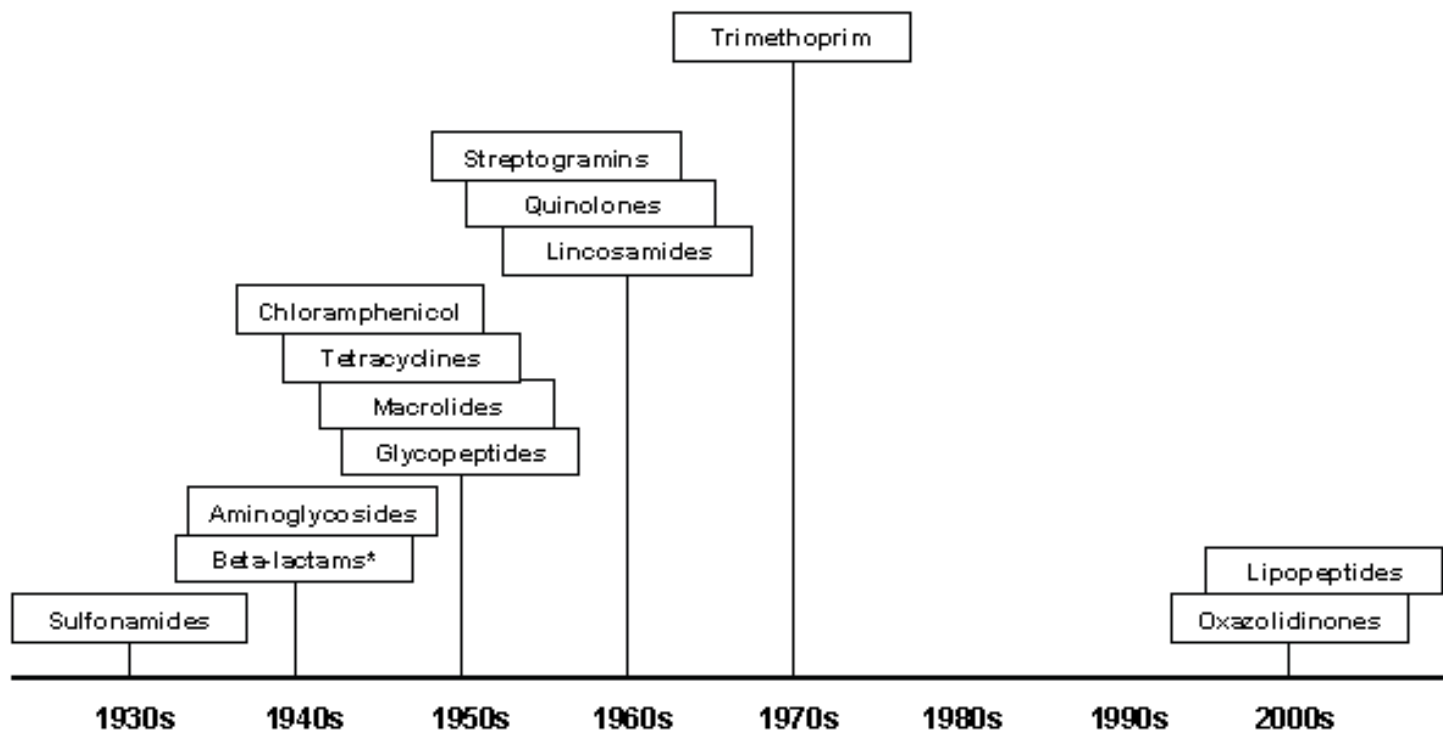
Načelo „Enega zdravja“ (One Health)



Povezanost sveta človeka, živali, rastlin in okolja



New Classes of Antibiotics on the Market



EMA & ECDC. The Bacterial Challenge: Time to React. www.ecdc.europa.eu



The antibiotic pipeline 2022

- 27 molekul, aktivnih proti patogenom, ki so prioriteta za Svetovno zdravstveno organizacijo
- Analiza teh 27 molekul:
- 6 je inovativnih
- **Med inovativnimi samo dve molekuli, ki delujeta proti kritičnim večkratno odpornim Gramu negativnim bakterijam (i.e. CRAB, CRPA, CRE)**

Kaj še lahko storimo?

- **cepiva, monoklonska ali poliklonska protitelesa**
- **bakteriofagi**
- **hemoperfuzijska sredstva**
- **zaviralci „quorum sensing“**
- **zaviralci citotoksinov**
- **neimunska toleranca za bolezni**
- **vpliv na mikrobiom (probiotiki)**
- **.....**

Protimikrobna odpornost je ena od ekoloških katastrof, ki jih je povzročil človek!



Antibiotic resistance: another man-made environmental catastrophe that our politicians refuse to talk about. Available at: <http://www.conservativehome.com/the-deep-end/2015/05/antibiotic-resistance-another-man-made-environmental-catastrophe-that-our-politicians-refuse-talk-about.html>. [Accessed September 2016]., <http://www.telesurtv.net/english/multimedia/Biggest-Ecological-Disaster-in-Brazils-History-20151124-0012.html>, <http://www.telesurtv.net/english/multimedia/Biggest-Ecological-Disaster-in-Brazils-History-20151124-0012.html>, http://www.stormchaser.ca/Environmental_Disasters/Aral%20Sea/Aral_Sea.html, <http://www.thehindu.com/todays-paper/tp-national/bhopal-toxic-waste-to-be-sent-to-germany/article3507271.ece>

Kaj lahko storimo?

Nasprotje med ohranjanjem učinkovitosti antibiotikov in zdravljenjem posameznega bolnika

- Z antibiotičnim zdravljenem navadno začnemo, ko sploh ne poznamo ne povzročitelja ne njegove občutljivosti
- Neupoštevanje načel nadzorovane rabe antibiotikov ne pomeni vedno, da bo naš bolnik slabše zdravljeno
- Zaradi napredka medicine se vsi zdravniki srečujemo z vedno bolj zapletenimi primeri bolnikov, ki pogosto potrebujejo antibiotično zdravljenje
- Potrebna je harmonizacija med kratkotrajnim ciljem pozdraviti bolnika in dolgotrajnim ciljem ohraniti učinkovitost antibiotikov



Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance

OECD (2023), Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/ce44c755-en>.

Average per year for the period 2020-50,* 34 countries included in the analysis

Interventions and packages	DALYs gained per year (per 100 000 population)	Health expenditure saved per year (per capita USD PPP)	Additional full-time workers per year (in thousands of workers), total	Return on investment (USD PPP)
Enhance farm biosecurity	897	0.001	1 414	1.0
Improve PVV23 coverage	2 927	0.033	1 316	2.4
Enhance food handling practices	3 096	0.004	4 427	5.2
Financial incentives	33 264	0.617	15 255	0.5
Improve prescriber education and training	40 021	0.688	17 066	4.5
Mass media campaigns	42 598	0.771	19 321	2.8
Improve hand hygiene	78 153	1.054	26 843	24.6
Enhance environmental hygiene	83 030	1.206	29 213	5.0
Scale up the use of RDTs	133 648	2.484	54 299	4.0
Delayed prescription	141 488	2.642	57 311	17.2
Strengthen antimicrobial stewardship	178 894	2.854	66 580	2.3
Community-based package	308 780	2.241	129 912	2.5
Mixed package	556 795	5.913	222 916	5.0
Hospital-based package	618 875	7.871	242 694	4.7



Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance

Tečaj predpisovanja antibiotikov za specializante urgentne medicine 2024

OECD (2023), Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/ce44c755-en>.



Average per year for the period 2020-50,* 34 countries included in the analysis

Interventions and packages

DALYs gained per year
(per 100 000 population)

Health expenditure saved
per year

Additional full-time
workers per year

Return on investment
(USD PPP)

Antimicrobial stewardship programmes are the most effective modelled policy intervention to avert resistant infections.

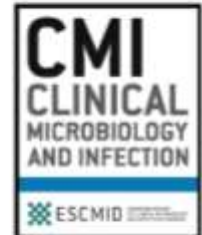
Enhance food handling practices	3 096	0.004	4 427	5.2
Financial incentives	33 264	0.617	15 255	0.5
Improve prescriber education and training	40 021	0.688	17 066	4.5
Mass media campaigns	42 598	0.771	19 321	2.8
Improve hand hygiene	78 153	1.054	26 843	24.6
Enhance environmental hygiene	83 030	1.206	29 213	5.0
Scale up the use of RDTs	133 648	2.484	54 299	4.0
Delayed prescription	141 488	2.642	57 311	17.2
Strengthen antimicrobial stewardship	178 894	2.854	66 580	2.3
Community-based package	308 780	2.241	129 912	2.5
Mixed package	556 795	5.913	222 916	5.0
Hospital-based package	618 875	7.871	242 694	4.7



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Guidelines

European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines for antimicrobial stewardship in emergency departments (endorsed by European association of hospital pharmacists)

Teske Schoffelen^{1, 2, *, †}, Cihan Papan^{3, 4, †}, Elena Carrara⁵, Khalid Eljaaly^{6, 7}, Mical Paul⁸, Emma Keuleyan^{9, 10}, Alejandro Martin Quirós¹¹, Nathan Peiffer-Smadja^{12, 13, 14}, Carlos Palos¹⁵, Larissa May¹⁶, Michael Pulia¹⁷, Bojana Beovic¹⁸, Eric Batard^{19, 20}, Fredrik Resman²¹, Marlies Hulscher²², Jeroen Schouten^{1, 23}, on behalf of the ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship (ESGAP)

Nadzorovana raba antibiotikov v **urgentni ambulanti**: **biomarkerji** za predpis antibiotika

populacija	test	priporočilo	Moč priporočila	Raven dokazov
Bolniki z okužbo spodnjih dihal, ki bodo verjetno sprejeti v bolnišnico	PCT	DA	šibka	srednja
Poslabšanje astme, bolnik bo verjetno sprejet v bolnišnico	PCT	DA	šibka	nizka
Poslabšanje KOPB, bolnik bo verjetno sprejet v bolnišnico	PCT	DA	šibka	zmerna
Dispneja zaradi srčnega popuščanja	PCT	NE	šibka	nizka
Vročina	PCT	NE	šibka	zelo nizka
Okužba dihal	CRP	NE	šibka	zelo nizka

Nadzorovana raba antibiotikov v **urgentni ambulanti**: **hitra mikrobiološka diagnostika** za predpis antibiotika

test	priporočilo	Moč priporočila	Raven dokazov
Hitri amplifikacijski tes ali antigenski test za gripo	NE	šibka	nizka
Multipleks PCR	NE	šibka	nizka
Urinski antigen pnevmokoka	NE	šibka	zelo nizka
Urinski antigen Legionella pneumophila	NE	šibka	zelo nizka
Urinski antigen legionella pneumophila, sum na legionelozo ali izbruh	DA	dobra praksa	mnenje strokovnjakov
MRSA PCR za kožne okužbe v okolju z veliko prevalenco MRSA	DA	šibka	zelo nizka

Nadzorovana raba antibiotikov v **urgentni ambulanti**: **hemokulture** za predpis antibiotika, **pljučnica**

populacija	priporočilo	Moč priporočila	Raven dokazov
Blaga pljučnica	NE	šibka	nizka
Huda pljučnica, sprejem v ICU	DA	Dobra praksa	Mnenje strokovnjakov
Pljučnica z dejavniki za odporne ali redke povzročitelje	DA	Dobra praksa	Mnenje strokovnjakov
Pljučnica pri imunsko oslabeledih	DA	Dobra praksa	Mnenje strokovnjakov

Nadzorovana raba antibiotikov v **urgentni ambulanti**: **hemokulture** za predpis antibiotika, **okužbe sečil**

populacija	priporočilo	Moč priporočila	Raven dokazov
Sistemiški znaki, brez abnormalnosti, odvzet dober vzorec seča za kulturo	NE	šibka	Zelo nizka
Sistemiški znaki, že na antibiotiku	DA	Dobra praksa	Mnenje strokovnjakov
Sistemiški znaki in urinski kateter	DA	Dobra praksa	Mnenje strokovnjakov
Sistemiški znaki in imunska oslabelost	DA	Dobra praksa	Mnenje strokovnjakov

Nadzorovana raba antibiotikov v **urgentni ambulanti**: **hemokulture** za predpis antibiotika, **okužbe kože**

populacija	priporočilo	Moč priporočila	Raven dokazov
Šen/celulitis	NE	šibka	Zelo nizka
Šen/celulitis pri imunsko oslabeledih	DA	Dobra praksa	Mnenje strokovnjakov
Šen/celulitis, če pričakujemo neobičajne povzročitelje	DA	Dobra praksa	Mnenje strokovnjakov
Šen(celulitis, če ima bolnik žilno protezo, srčni spodbujevalnik ali umetno srčno zaklopko	DA	Dobra praksa	Mnenje strokovnjakov

Nadzorovana raba antibiotikov v **urgentni ambulanti:** **odloženi predpis antibiotika**

populacija	priporočilo	Moč priporočila	Raven dokazov
Okužba spodnjih dihal brez znakov pljučnice	DA	močno	zmerna
Blag AE KOPB brez znakov za pljučnico	DA	šibko	zelo nizka
Vnetja sečnega mehurja	NE	šibko	zmerno
Nezapleten divertikulitis pri imunsko zdravem bolniku	DA	močno	zmerno
Potrebna so jasna navodila		dobra praksa	mnenje strokovnjakov

Nadzorovana raba antibiotikov v **urgentni ambulanti:** **strukturirano spremljanje po odpustu**

- Organizirati je treba strukturirano spremljanje (rezultati hemokultur...) po odpustu iz urgentne ambulante.
- Priporočilo: močno
- Raven dokaza: nizka

Primer: 53 letna pacientka s plazmocitomom, ugotovljenim pred 2,5 leti

Področje velike protimikrobne odpornosti JV Evropa, Azija

- Uspešna avtologna PKMC pred 8 meseci
- Pljučnica, pnevmokoki v sputumu, pnevmokokni antigen poz v urinu, zdravnik se vseeno odloči za TMP-SMX, meropenem, moksifloksacin, ganciklovir, liposomalni amphotericin.
- **Dan 3:** boljša, na oralnem moksifloksacin plus TMP-SMX.
- **Dan 10,** bolnica afebrilna, a postane tahipnoična
- Kontrolni HRCT, eden narejen že ob sprejemu, pokaže isto sliko in še dodatno konsolidacijo v desnem srednjem režnju
- Radiolog je mnenja, da gre za pričakovano evolucijo pnevmokokne pljučnice

Interaktivno vprašanje

Primer: 53 letna pacientka s plazmocitomom, ugotovljenim pred 2,5 leti

Področje velike protimikrobne odpornosti JV Evropa, Azija

Kateri antibiotik boste izbrali?

1. Nadaljujete moksifloksacin
2. HAP: piperacilin-tazobaktam
3. HAP: meropenem
4. HAP: meropenem + kolistin
5. HAP: meropenem + kolistin +
vankomicin

Primer: 53 letna pacientka s plazmocitomom, ugotovljenim pred 2,5 leti
Področje velike protimikrobne odpornosti JV Evropa, Azija

Kateri antibiotik boste izbrali?

1. Nadaljujete moksifloksacin

2. HAP: piperacilin-tazobaktam

3. HAP: meropenem

4. HAP: meropenem + kolistin

5. HAP: meropenem + kolistin +
vankomicin

Slovenija: *Pseudomonas aeruginosa*: 17,4% R proti karbapenemom, R proti pip/tazo 13,0%
K. pneumoniae: 23,7% ESBL, 0,0 CRE

Grčija: *P. aeruginosa* 49,3% R proti karbapenemom, R proti pip/tazo 29,6%
K. pneumoniae ESBL 69,2%, CRE 64,7% (EARS-NET)

European Centre for Disease Prevention and Control.
Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018.

Primer: 53 letna pacientka s plazmocitomom, ugotovljenim pred 2,5 leti
Področje velike protimikrobne odpornosti JV Evropa, Azija

- **Dan 13:** ponovno vročina (39C) bolnica postane hipoksična, še vedno na moksifloksacinu.
- Odvzete hemokulture, BAL, zamenjan CVK

S prijaznostjo prof Hakana Hanbergerja, Univerza Linkoping, Švedska

Dan 13: Pip-tazo dodan.

Dan 14 in 15; BAL in hemokulture: *P. aeruginosa*, občutljiv samo za kolistin, dodan kolistin

MIC(µg/ml)	IMIP	P/T	CAZ	AMK	CIP	COL
<i>Ps.aeruginosa</i> MBL pharyngeal culture one day before intubation	>8	>64/4	>16	>32	>2	0.75
<i>Ps. aeruginosa</i> MBL(+) in BAL	>8	>64/4	>16	>32	>2	0.75
<i>Ps. aeruginosa</i> MBL(+) in blood	>8	>64/4	>16	>32	>2	0.75

Dan 16: bolnica umre v septičnem šoku

Primer: 53 letna pacientka s plazmocitomom, ugotovljenim pred 2,5 leti
Področje majhne protimikrobne odpornosti: Skandinavija

- Uspešna avtologna PKMC pred 8 meseci
- Pljučnica, pnevmokoki v sputumu, pnevmokokni antigen poz v urinu
- Stabilna, saturacija 95%, RR 120/80, FP 84/min, T 38,6, FD 22/min

S prijaznostjo prof Hakana Hanbergerja, Univerza Linkoping, Švedska

Interaktivno vprašanje

Primer: 53 letna pacientka s plazmocitomom, ugotovljenim pred 2,5 leti

Področje majhne protimikrobne odpornosti: Skandinavija

Kateri antibiotik izberejo?

1. penicilin G 3gx4
2. cefotaksim + eritromicin
3. penicilin G +
moksifloksacin
4. ne vem

Primer: 53 letna pacientka s plazmocitomom, ugotovljenim pred 2,5 leti
Področje majhne protimikrobne odpornosti: Skandinavija

- **Dan 3;** izboljšanje, preklop pa amoksicilin p.o.
- **Dan 10,** bolnica afebrilna, a postane tahipnoična
- Kontrolni HRCT, eden narejen že ob sprejemu, pokaže isto sliko in še dodatno konsolidacijo v desnem srednjem režnju
- Radiolog je mnenja, da gre za pričakovano evolucijo pnevmokokne pljučnice

S prijaznostjo prof Hakana Hanbergerja, Univerza Linkoping, Švedska

Interaktivno vprašanje:

Primer: 53 letna pacientka s plazmocitomom, ugotovljenim pred 2,5 leti

Področje majhne protimikrobne odpornosti: Skandinavija

Kateri antibiotik izberejo?

1. HAP: Piperacilin-tazobaktam
2. HAP: meropenem
3. HAP: meropenem + kolistin
4. HAP: meropenem + kolistin + vancomycin
5. HAP: Pip-tazo + kolistin
6. HAP: Pip-tazo + kolistin + vankomicin

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

Primer: 53 letna pacientka s plazmocitomom, ugotovljenim pred 2,5 leti
Področje majhne protimikrobne odpornosti: Skandinavija

Kateri antibiotik izberejo?

Švedska: *P.aeruginosa*, odporen proti karbapenemom: 9,0%, pip/tazo 6,3%
K. pneumoniae ESBL 5,6% (EARS-net)

1. HAP: Piperacilin-tazobaktam
2. HAP: meropenem
3. HAP: meropenem + kolistin
4. HAP: meropenem + kolistin + vancomycin
5. HAP: Pip-tazo + kolistin
6. HAP: Pip-tazo + kolistin + vankomicin

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018.

Kje bi želeli imeti hospitalizirano svojo mamo?