

PRIPOROČILA ZA UPORABO ANTIBIOTIKOV

OPREDELITEV PROBLEMA

Odpornost proti meticilinu

Proti meticilinu odporni sevi bakterije *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) imajo poseben gen za odpornost *mecA*, ki je enak kot pri MRSA in drugih proti meticilinu odpornih stafilokokih. Omogoča odpornost proti meticilinu oz. oksacilinu in drugim beta laktamskim antibiotikom, vključno s cefalosporini in karbapenemi. Gen nosi zapis, da se v celični steni bakterije sintetizirajo nekoliko spremenjene beljakovinske molekule, na katere se običajno veže penicilin (penicilin binding protein ali PBP). Zaradi spremembe v zgradbi beljakovine (PBP2a) se antibiotik ne more vezati nanjo in tako ni učinkovit (bakterija je proti njemu odporna).

Večkratna odpornost

Sevi *S. pseudintermedius*, ki so odporni proti meticilinu, so poleg proti betalaktamom običajno odporni tudi proti številnim drugim antibiotikom iz različnih farmakoloških skupin. Večinoma (90%) so odporni še proti fluorokinolonom, klindamicinu, eritromicinu, kanamicinu, streptomycinu in trimetoprimu, pogosto (70%) pa še proti gentamicinu in tetraciklinu. Približno polovica sevov je odpornih tudi proti kloramfenikolu.

Na podlagi raziskav je znano, da imajo evropski izolati MRSP nekoliko drugačen vzorec odpornosti kot ameriški sevi, kar je verjetno posledica klonalnega širjenja na določenih področjih.

Priporočila za zdravljenje MRSP

S. pseudintermedius pri psih ima zelo podobno vlogo kot *S. aureus* pri ljudeh in najpogosteje povzroča piodermije, vnetje sluhovodov, vnetje sečnega mehurja, kirurških ran in razna druga klinična stanja. Okužbe se običajno uspešno zdravijo z različnimi betalaktamskimi antibiotiki. Na povečano odpornost proti antibiotikom pa posumimo, kadar je zdravljenje neuspešno kljub pravilno izvedenemu empiričnemu zdravljenju, oz. po neuspešnem zdravljenju z več različnimi antibiotiki. V teh primerih je nujno potrebno opraviti bakteriološko preiskavo in antibiogram. V veterinarskih laboratorijih običajno testiramo učinkovitost za antibiotike, ki so registrirani za veterinarske namene, vendar imamo pogosto na izbiro zelo majhen nabor

učinkovitih zdravil. Poleg tega pa uporabo omejujejo še različni drugi zdravstveni problemi živali, ki ne dopuščajo uporabe sicer še učinkovitega antibiotika. Za namene monitoringa oz. oceno stopnje odpornosti, testiramo še antibiotike, ki so namenjeni samo za zdravljenje ljudi. Vendar teh rezultatov ne poročamo, ker bi s tem lahko zavajali lastnika in lečečega veterinarja k uporabi antibiotikov, ki so namenjeni za zdravljenje ljudi v kritičnih primerih (critical important antimicrobials, CIA).

Sistemsko zdravljenje

V Sloveniji je najpogosteje izoliran MRSP z zelo širokim spektrom odpornosti proti zgoraj navedenim antibiotikom, zato je nabor primernih antibiotikov izjemno omejen. Odpornost proti meticilinu pomeni odpornost proti vsem penicilinom in cefalosporinom. Občutljivi so le za novejšje cefalosporine (npr. ceftobiprol), ki pa so strogo namenjeni le za uporabo v humani medicini.

Kloramfenikol je bakteriostatični antibiotik z zelo dobrim učinkom na stafilokoke, vendar je v Sloveniji prepovedan za uporabo v veterinarski medicini, tako za gospodarske kot tudi za ljubiteljske vrste živali. V državah, kjer je uporaba kloramfenikola še dovoljena in so izolati dobro občutljivi, velja za primeren antibiotik.

Odmerek za pse je 25-50mg/kg, trikrat dnevno, za mačke pa 12,5-20mg/kg.

Stranski učinki pri psih so prebavne motnje in izguba telesne teže, redkeje nevrološki znaki.

Rifampicin je baktericidni antibiotik, ki zelo dobro prodira v tkiva. Dobro deluje na številne po Gramu pozitivne in negativne bakterije in je zelo primeren za zdravljenje stafilokonih okužb. Odmerek za pse je 5-10mg/kg, 1-2krat. Rifampicin je lahko hepatotoksičen, kar se pri psih pojavlja pogosteje kot pri ljudeh. Rifampicin se lahko uporablja le v kombinaciji z drugimi antibiotiki.

Amikacin je aminoglikozidni antibiotik, ki se lahko aplicira le parenteralno, zato se pri psih uporablja zelo redko. Odmerek za pse je 15-30mg/kg (za mačke 10-14mg/kg) subkutano enkrat dnevno. Uporaba tega antibiotika je indicirana le na podlagi izolacije povzročitelja in rezultatov antibiograma, ki kažejo na odpornost proti ostalim antibiotikom.

Tetraciklini so dobri protistafilokokni antibiotiki, vendar je odpornost proti njim dokaj pogosta, za kar sta odgovorna gena *tetK* in *tetM*. Če ima sev samo gen *tetK*, je odporen proti tetraciklinu, vendar še občutljiv za doksiciklin in minociklin, če ima gen *tetM* pa je odporen proti vsem trem antibiotikom. Večina slovenskih izolatov pripada najpogostejšemu evropskemu klonu (ST71), ki ima samo gen *tetK*, kar pomeni, da so še dobro občutljivi za

doksicilin in minociklin. Zato je pri nas doksiciklin pogosto antibiotik izbora za zdravljenje MRSP.

Za seve MRSA pa je znano, da pri izolatih, ki so odporni proti tetraciklinu, lahko pride do inducirane odpornosti še proti doksicilinu. Zaradi tega vse proti tetraciklinu odporne seve obravnavajo kot odporne tudi proti doksiciklinu, ne glede na rezultate testiranja *in vitro*. Ni pa še znano ali se podoben problem pojavlja tudi pri MRSP. V veterinarskih laboratorijih vse seve testiramo le za tetraciklin in doksiciklin, v primeru odpornosti pa bi jih bilo smiselno testirati še za minociklin. Odmerek za pse je 5 mg / kg enkrat dnevno. Pred p/o aplikacijo živali ne dajemo mleka ali druge hrane, ki vsebuje veliko kalcija.

Klindamicin je linkozamidni antibiotik, ki zelo dobro prodira v tkiva, zato je pogosto prva izbira pri zdravljenju piodermij pri psih. Kadar je občutljivost ohranjena, je zelo primeren za zdravljenje MRSP, vendar so taki izolati dokaj redki. Večina slovenskih izolatov MRSP je odporna proti klindamicinu. Poleg tega pa je znana tudi navzkrižna odpornost med makrolidi. Fenomen inducibilne odpornosti pomeni, da se gen izrazi le v primeru prisotnosti antibiotika, kar močno oteži interpretacijo rezultatov antibiograma. Kadar želimo uporabiti klindamicin, je obvezno potrebno testirati tudi eritromicin in v primeru, da je bakterija proti slednjemu odporna, je velika verjetnost, da je odporna proti obema.

Odmerek je 11mg/kg, enkrat ali dvakrat dnevno, odvisno od minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

Fluorokinoloni (ciprofloksacin, enrofloksacin, marbofloksacin, pradofloksacin) pri okužbah z MRSP običajno nimajo nobenega terapevtskega pomena, ker je večina izolatov MRSP proti njim odporna. Tudi večina slovenskih izolatov MRSP je odpornih proti fluorokinolonom. Poleg tega je fluorokinolone potrebne ohranjati kot rezervne antibiotike za zdravljenje težjih okužb s po Gramu negativnimi bakterijami (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter sp.*).

Nitrofurantion je antibiotik, ki ga uvrščamo v skupino nitrofuranov in je primarno namenjen za zdravljenje okužb sečil, povzročenih z *E. coli*. Sicer je registriran samo za uporabo v humani medicini, vendar ga lahko uporabimo za zdravljenje urinarnih infekcij, povzročenih z MRSP (glede na predhodno izdelan antibiogram), če se s tem izognemo uporabi antibiotikov, ki so namenjeni za zdravljenje težkih okužb pri ljudeh.

V Sloveniji ga ne testiramo rutinsko, pač pa le v primerih okužb s sevi MRSP, ki so odporni proti vsem ostalim antibiotikom.

Vankomicin in linezolid sta antibiotika, ki sta nemenjena za kritično rabo v humani medicini v primerih (ang. critical important antibiotic, CIA), ko ni na voljo nobenega drugega

učinkovitega antibiotika. Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki ga je potrebno aplicirati i/v, linezolid pa p/o. Vsi slovenski izolati MRSP so dobro občutljivi, vendar je uporaba obeh v veterinarski medicini nesprejemljiva.

Mnenje o izredni uporabi CIA v veterinarski medicini je podano v splošnih priporočilih.

Topikalno zdravljenje

Lokalno zdravljenje lahko izvajamo kot samostojno v primerih, ko ni na razpolago nobenega učinkovitega sistemskega antibiotika ali pa predvideni stranski učinki ne dopuščajo uporabe pri določenem pacientu. Najbolj primerni so šamponi, ki vsebujejo **klorheksidin**, lahko pa tudi druge razkužilne učinkovine. Za učinkovito delovanje pa je pomembno tudi redno nanašanje (trikrat tedensko). Ustrezna je tudi uporaba klorheksidina v razpršilu, kar je še posebej primerno med dvema kopanjema. Kontaktni čas za uspešno delovanje razkužila naj bo vsaj 10 minut.

Okužena žarišča lahko zdravimo s klorheksidinom v razpršilu, **mupirocinom** v obliki mazila, peroksidnim gelom, **fusidično** kislino ipd. Številne študije kažejo, da sta mupirocin in fusidična kislina zelo učinkovita za lokalno zdravljenje okužb z MRSP.

Topikalno zdravljenje je tudi ustrezno dopolnilo sistemskega zdravljenju.

Kolonizacija z MRSP

Redko so opisani primeri kolonizacije ali okužb ljudi z MRSP ali MSSP. Običajno gre za ljudi z drugimi obolenji in redko je dokazan neposredni prenos z živali na ljudi.

Stanje v Sloveniji

V Sloveniji je več kot četrtina izolatov *S. pseudintermedius* odpornih proti meticilinu (MRSP). V večini primerov so povzročitelji različnih lokalnih gnojnih vnetij (koža, različne sluznice, sluhovodi) in okužb ran (po poškodbi, ugrizu, kirurškem posegu) ipd. Doslej so bili taki pacienti razmeroma uspešno zdravljeni topikalno, v redkih primerih, ko to zaradi narave procesa ni bilo mogoče, pa je bilo zdravljenje neuspešno in se je končalo smrtno.

V Sloveniji trenutno še nimamo stalnega nadzora nad stanjem MRSP v klinično zdravi populaciji mesojedov in vsi podatki izvirajo iz raziskovalnih nalog na omejenem številu primerov. Preiskovali smo nosne brise različnih kategorij psov in njihovih lastnikov ter ljudi, ki zaradi svojega dela prihajajo v stik z domačimi mesojedi. Poleg živali smo pregledali:

- Veterinarje in osebe v ambulantah za male živali

- Lastnike terapevtskih psov
- Lastnike psov na njihovo željo

Pri vseh so bili pregledani nosni brisi in pri nobenem človeku doslej nismo ugotovili prisotnosti MSSP ali MRSP.

Preprečevanje prenosa odpornih bakterij

A. Na veterinarskih klinikah

Britansko združenje veterinarjev za male živali BSAVA je pripravilo splošna navodila za preprečevanje prenosa odpornih bakterij, ki so uporabna tudi za primere MRSP.

- Ustrezna higiena rok vseh zaposlenih
- pacienti, pri katerih je bil ugotovljen MRSP (ali je postavljen sum) naj se obravnavajo ločeno oz. na tak način, da preprečimo kontaminacijo bolnišničnega okolja oz. prenos na druge živali. To pomeni postavitve ustreznih razkuževalnih barier in preprečevanje križanja čistih in nečistih poti. Osebe mora uporabljati zaščitne rokavice, predpasnike in prevleke za obuvala.
- Posebno pomembna je dekontaminacija okolja, ker je znano, da običajno čiščenje ne zadošča oz., da je rekontaminacija zelo pogosta.
- Dekolonizacija osebja (če je pri njih ugotovljen MRSP)
- Pokrivanje okuženih ran in izolacija pacienta

B. V gospodinjstvih

Opisani so primeri prenosa okužbe z bolne živali na zdrave živali v istem gospodinjstvu. Okužene živali, predvsem tiste s površinskimi oz. odprtimi ranami, so lahko vir okužbe za druge živali in redkeje za ljudi. Poleg tega pa lahko močno kontaminirajo domače okolje, v katerem se druge živali stalno okužujejo. V času aktivne okužbe je v primeru neustrezne zaščite prenos povzročitelja skoraj neizogiben.

Splošni ukrepi za preprečevanje okužbe so podobni kot na veterinarskih ustanovah, vendar jih je v stanovanju težje izvajati. Najbolje je bolno žival začasno izolirati, da v času aktivne okužbe ne prihaja v stik z zdravimi živalmi. Če zdravstveno stanje živali dopušča, jo pogosteje kopamo, da tako zmanjšamo število bakterij na koži oz. kožuhu.

Temeljito in redno čistimo bivalno okolje živali in s pravilno higieno rok preprečujemo prenos na ljudi.

Zaključki

Število primerov okužb z MRSP je v zadnjem času skokovito naraslo, glavni razlog pa je verjetno klonalno širjenje v populacijah psov. Zaradi izrazite večkratne odpornosti je to postal eden izmed pomembnejših veterinarskih problemov. Ker je problem razmeroma nov, je izjemno pomembno ustrezno izobraževanje veterinarjev in drugih veterinarskih delavcev. Izjemna odpornost proti meticilinu in številnim drugim skupinam antibiotikov lahko pomeni nevarnost za prenos genov na druge stafilokoke, predvsem na *S. aureus*, zato je problem potrebno obravnavati tudi s stališča zoonoz.