

PRIPOROČILA ZA UPORABO ANTIBIOTIKOV

OPREDELITEV PROBLEMA

Odpornost proti meticilinu

Sevi MRSA so odporni proti meticilinu (in večini ostalih betalaktamskih antibiotikov) zaradi gena *mecA*, ki kodira sintezo spremenjene beljakovinske molekule 'penicilin vezoče beljakovine' (penicilin binding protein, PBP2'), na katero ni več možna vezava penicilina ali cefalosporinov. Gen *mecA* je univerzalni gen, ki povzroča odpornost proti meticilinu pri različnih koagulazno pozitivnih vrstah stafilokokov (KPS) in tudi pri številnih koagulazno negativnih vrstah (KNS). V zadnjem letu pa so se v nekaterih državah pri govedu in pri ljudeh pojavili tudi sevi *S. aureus*, pri katerih je odpornost kodirana z nekoliko spremenjenim genom *mecC*. Za dokazovanje tega gena je potreben nekoliko modificiran diagnostični postopek. V Sloveniji doslej taki sevi še niso ugotovljeni.

Nekateri redki sevi imajo tudi alternativni mehanizem odpornosti na osnovi povečane proizvodnje betalaktamaz, ki hidrolizirajo betalaktamske antibiotike in jih tako inaktivirajo.

Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA) pri gospodarskih živalih

Pri ljudeh so seve MRSA do nedavnega razvrščali v dve večji skupini in sicer na tiste, ki so pridobljeni v bolnišnicah (Hospital-Associated ali HA-MRSA) in pridobljene zunaj njih (Community-Associated ali CA-MRSA).

Pomembnost MRSA pri različnih živalskih vrstah se je izjemno povečala, ko so ugotovili, da se lahko pojavlja tudi pri živalih, ki so namenjene za prehrano ljudi. V zvezi s tem pojavom se največkrat omenja LA-MRSA (ang. Livestock-associated MRSA), ki se nanaša na klon ST 398. Pojavlja se predvsem pri prašičih, pa tudi pri prežvekovalcih, konjih in redkeje pri drugih vrstah živali. Pri živalih praviloma ne povzroča zdravstvenih problemov, vendar je spremljanje potrebno zaradi dejstva, da lahko povzroča okužbe ljudi. V veterinarski medicini je bilo na področju problematike MRSA prelomno leto 2007, ko so posumili, da je prašičji klon MRSA ST 398, ki je bil prvič ugotovljen na Nizozemskem, verjetno razširjen v vseh državah EU.

Rezultati raziskav kažejo, da je bil CC398 v osnovi človeški *Staphylococcus aureus*, ki je bil občutljiv za meticilin (meticilin sensitive *S. aureus*, MSSA), ki se je dobro adaptiral predvsem v populaciji prašičev, vendar zanje ni bil klinično pomemben. Intenzivna uporaba antibiotikov pri prašičih je pomenila velik selekcijski pritisk, zaradi katerega je sev razvil odpornost proti meticilinu in drugim antibiotikom. Večina živalskih sevov MRSA je odporna proti tetraciklinom, zato je zelo verjetno, da je imela pri selekciji odpornih sevov pomembno oz. odločilno vlogo tudi uporaba tetraciklinov za rejske živali.

Sevi CC398 so, kljub dobri adaptaciji na živalske vrste, obdržali patogenost za ljudi, zato so njihovo prisotnost zaznali šele ob pojavu okužb pri ljudeh, ki so bili v neposrednem ali posrednem stiku s prašiči. Novejše raziskave kažejo, da prenos MRSA na ljudi možen tudi preko živil živalskega izvora. Tak način prenosa je sicer manj verjeten in doslej razmeroma redko opisan, vendar je kontaminacija različnih vrst živil (predvsem mesa in mesnih izdelkov) zelo visoka in zahteva pozorno spremljanje. Najpomembnejša pot prenosa MRSA z gospodarskih živali na ljudi je neposredni stik med živaljo in delavci v različnih rizičnih poklicih (rejci, veterinarji, mesarji ipd). Prenos MRSA preko kontaminirane hrane je razmeroma redek.

Nedavno je bil pri človeških in govejih izolatih v Veliki Britaniji in na Nizozemskem ugotovljen nov tip MRSA, ki ima namesto gena *mecA* nekoliko spremenjeno obliko gena *mecC*, ki prav tako odgovoren za odpornost proti meticilinu. Gen je v 70% podoben genu *mecA*, vendar je za njegovo dokazovanje z molekularnimi metodami potreben nekoliko spremenjen protokol.

Zaradi možnosti pojava nove oblike MRSA je potrebno pri izolatih živalskega izvora, predvsem govejih, prirediti diagnostične postopke na način, ki omogoča detekcijo novo opisanega gena *mecC*.

Stanje v Sloveniji

V Sloveniji so bile doslej opravljene različne študije glede MRSA pri živalih in preliminarni rezultati kažejo, da so epizootiološko pomembni samo prašiči.

Na podlago preliminarnih rezultatov pregleda hlevskega prahu TŠ 2008 je bilo naknandno pregledani še nosni brisi prašičev na farmah, ki so bile pozitivne na MRSA. Ugotovili smo, da je bila večina živali nosilcev MRSA. Poleg tega so bili pregledani tudi nosni brisi delavcev in veterinarjev na farmah in so bili vsi pozitivni na MRSA. Noben od njih ni imel zdravstvenih težav, zato smo ocenili, da bili le kolonizirani oz. kontaminirani. Vsi sevi (živalski in

človeški) so bili tipizirani na podlagi spa tipizacije, ki je bila opravljena na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Sevi so pripadali enakim spa tipom kot smo jih izolirali iz prahu prašičjih hlevov.

V okviru preliminarnega pregleda prašičjega mesa v letu 2011 in 2012 smo ugotovili, da je približno tretjina vzorcev kontaminiranih z MRSA. V okviru iste študije so bili vsi pregledani vzorci perutninskega mesa negativni na MRSA.

Pri govedu so bili doslej pregledani vzorci mleka, ki so bili vsi negativni na MRSA. Uveden je bil tudi diagnostični postopek za dokazovanje novega gena za rezistenco *mecC*, ki ga imajo lahko goveji in človeški izolati. V vzorcih govejega mesa MRSA še ni bil dokazan.

Predlagani nadzor

Brojlerji, klavni prašiči in teleta do 1 leta starosti, krave mlekarice in purani v državah, kjer letna produkcija presega 10 000 ton je priporočljivo spremljati vsaka 3 leta po principu rotacije. Monitoring za brojlerje in prašiče pitance pa se v vsaki državi izvaja na volonterski osnovi. Program spremljanja se lahko izvaja vzporedno s programom za monitoring salmonel.

Uporaba antibiotikov pri rejnih živalih

- Skrb za splošno dobro zdravstveno stanje živali mora biti zagotovljena na takem nivoju, da preprečuje pojav in širjenje kužnih bolezni in s tem zmanjšuje potrebo po uporabi antibiotikov.
- Uporaba antibiotikov pri rejnih živalih v čredi mora biti omejena le za primere, ko imajo živali izražene klinične znake bolezni.
- Uporaba antibiotikov za zdravljenje vse črede je dopustna le izjemoma, ko veterinar s kliničnega ali epizootiološkega vidika nesporno oceni, da je zdravljenje potrebno.
- Za nabor antibiotikov za zdravljenje rejnih živali bi bilo potrebno izdelati doktrine, ki morajo biti pripravljene za posamezne vrste in kategorije živali.