

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog Veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 04.07.2017. godine, broj 5940/11, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“UTICAJ RAZLIKA U PROPISIVANJU ANTIMIKROBNIH LEKOVA NA UČESTALOST MULTIREZISTENTNIH PATOGENA NA HIRURŠKIM I INTERNISTIČKIM ODELJENJIMA”

kandidata kliničkog asistenta dr Vladimira Živanovića, zaposlenog na Klinici za hirurgiju, KBC “Dr Dragiša Mišović-Dedinje”. Mentor je Prof. dr Radisav Šćepanović i komentor Prof. dr Ljiljana Gojković-Bukarica.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Slobodanka Đukić, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Radoslav Perunović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Gorana Dragovac, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom Veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija kliničkog asistenta dr Vladimira Živanovića napisana je na 88 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 30 slika i 7 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisan problem bolničkih infekcija i rezistencija na antimikrobne lekove. Takođe je opisana racionalna antibiotska terapija i potreba za izradom lokalne mikrobiološke karte a na osnovu koje se pravi lokalni vodič za antimikrobnu terapiju i profilaksu. Prikazani su među gram negativnim bakterijama najčešći uzročnici bolničkih infekcija *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* i *E.coli*,

ujedno i najučestaliji nosioci rezistencije na više grupa antimikrobnih lekova. Uloga pisanih vodiča za pravilnu upotrebu antibiotika je i usporavanje razvoja rezistencije na antibiotike te je u uvodu naglašen značaj ove mere za prevenciju rezistencije i dat je primer različitih bolnica u svetu koje poštuju vodič pravilne upotrebe antibiotika uspešno podržavajući globalnu strategiju za suzbijanje razvoja rezistencije. Opisana je uloga normalne crevne mikrobiote u radu imunog sistema i odbrani organizma od kolonizacije rezistentnim, najčešće bolničkim sojevima bakterija, koja ozbiljno može da bude narušena davanjem antibiotika.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u utvrđivanju postojanja razlike u učestalosti multirezistentnih MDR patogenih mikroorganizama na hirurškim i internističkim odeljenjima, zatim utvrđivanju postojanja razlike u učestalosti poštovanja postojećih vodiča za pravilnu upotrebu antibiotika na hirurškim i internističkim odeljenjima i definisanju najčešćih odstupanja od vodiča po pitanju izbora leka i/ili kombinacije lekova, doze i dužine primene. Ciljevi rada su dalje bili da se ustanovi postojanje i vrsta korelacije između potrošnje određenih grupa antimikrobnih lekova u kvalitativnom i kvantitativnom smislu i pojave rezistencije na te lekove u izolatima iz biološkog materijala kao i pojavu i vrstu bolničkih infekcija na hirurškim i internističkim odeljenjima i njihov ishod u kliničkom smislu (produženo lečenje, izlečenje, neizlečenje, smrt) i ekonomskom smislu (direktni i indirektni troškovi lečenja).

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje odobreno od strane Etičkog odbora KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“ (27.07.2015) i od direktora KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ kao i od Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu 29/XI-11 od 09.11.2015. godine.

Istraživanje su činile dve odvojene studije: 1) deskriptivna studija retrospektivno prikupljenih podataka o potrošnji antimikrobnih lekova i učestalost MDR mikroorganizama u periodu 2012–2015. godina na hirurškim i internističkim odeljenjima KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“ (Beograd, Srbija) i 2) studija preseka primene antimikrobnih lekova na hirurškim i internističkim odeljenjima u 2016. godini, po jedinstvenoj metodi Global PPS multicentrične studije Univerziteta u Antverpenu. Instrument ovog dela istraživanja je bio originalno kreirani upitnik, koji je bio dostupan i na srpskom jeziku i (koji je dostavljen u prilogu).

Potrošnja antibiotika je iskazana kroz definisane dnevne doze na 100 pacijenat-dana a na odeljenju.

Mikrobiološki podaci su prikupljeni iz protokola Službe za laboratorijsku dijagnostiku – mikrobiološka laboratorija KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“ gde su uzimani u obzir samo prvi pozitivni izolati iz svog

biološkog materijala (krv, urin, bris rane, sadržaj apscesa, sadržaj fistule, punktat telesne šupljine prema kliničkoj indikaciji, a izuzeti su pozitivni rezultati dobijeni skriningom od klinički asimptomatskih pacijenata). Testovi osetljivosti bakterija na antibiotike rađeni su disk difuzijom i automatizovanim mikrodilucionim metodama na aparatu *Vitek 2 system* (*BioMerieux, Marcy l'Etoile, France*). Za interpretaciju testova osetljivosti korišćeni su američki kriterijumi *CLSI* (*Clinical laboratory Standard Institute*). Ukoliko granične vrednosti prema *CLSI* nisu bile dostupne primenjene su preporuke Evropskog komiteta za testiranje na antimikrobnu osetljivost (*EUCAST*).

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena literature sadrži spisak od 106 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Prikazani su rezultati istraživanja po godinama praćenja (2012., 2013., 2014. i 2015.) na hirurškim S i internističkim M odeljenjima:

- Izolati na S i M odeljenjima izraženi u broju i procentu od ukupnog broja izolata na odeljenju, poređani po učestalosti na S odeljenjima: *Enterococcus spp.* 317 (16,5) i 841 (14,1), *E.coli* 295 (15,1) i 1.568 (26,2), *K.pneumoniae* 276 (14,1) i 532 (8,9), *P.aeruginosa* 228 (11,6) i 317 (5,3), *S.epidermidis* 221 (11,3) i 209 (3,5), *P.mirabilis* 150 (7,7) i 467 (7,8), *Enterobacter spp.* 35 (1,8) i 197 (3,3), *A.baumannii* 32 (1,6) i 297 (5), *S.aureus* 57 (2,9) i 494 (8,3), VRE 23 (1,2) i 72 (1,2) MRSA 13 (0,7) i 116 (1,9), i ostali 306 (15,7) i 874 (14,6);
- Populacija pacijenata: ukupan broj pacijenata za posmatrani period je 11.686 na S, a na M 17.105. Prosečna starost pacijenata na S odeljenjima je bila 55,7 godina (18-85 godina) a od kojih su 8.005 (68,5%) činili bolesnici muškog pola. Prosečna starost hospitalizovanih na M odeljenjima je bila 70,3 godine (18-92 godina) od kojih su 8.125 (47,5%) činili bolesnici muškog pola;
- Prosečna dužina hospitalizacije: na S je bilo 3,0; 2,8; 2,8 i 3,1 dan a prosečna hospitalizacija na M je bila 10,0; 9,5; 9,2 i 9,3 dana u posmatranom periodu po godinama;

- Razlozi za antimikrobnu terapiju u % na S/M odeljenjima su: Infekcija respiratornog trakta 1/31,9, Sepsa, bakterijemija 0,6/13,3, Infekcija gastrointestinalnog trakta 20,1/10,8, Infekcija urinarnog trakta 74,3/34,9, Infekcija kože i mekog tkiva 2,6/1,3, Povišena TT nepoznatog uzročnika 0/5,3, Infekcija *C.difficile* 1,3/2,5.
- Učešće primene u profilaktičke svrhe antibiotika je bilo 75% na S i 0% na M odeljenjima i nepoznat razlog je 0/6,2;
- Značajno je veća potrošnja antimikrobnih lekova prikazana kao DBD na S (105,8, 87,5, 86,1 i 90,3) u odnosu na M odeljenja (74,5, 61,9, 62,9 i 63,1);
- Pet najčešće primenjenih antimikrobnih lekova na hirurškim odeljenjima od 2012. do 2015. godine su bili: gentamicin, ceftriakson, metronidazol, ciprofloksacin i amoksicilin+klavulanska kiselina dok je na internističkim odeljenjima ceftriakson, metronidazol, levofloksacin, amoksicilin+klavulanska kiselina i ciprofloksacin;
- Učestalost (%) rezistencije najčešćih izolovanih bakterija uzročnika bolničkih infekcija na pojedine antimikrobne lekove na S/M odeljenjima: *K.pneumoniae* rezistentna na Ceftazidim 85,8/61,9, na Cefepim 50,9/44 i na Imipenem 42,2/8,6. *P.aeruginosa* na Ceftazidim 19,5/21,5, na Cefepim 19,7/19,4 i na Imipenem 51,1/25,1. *A.baumannii* na Ceftazidim 93,8/85,7, na Cefepim 93,8/80,5 i na Imipenem 93,8/77,1. *E.coli* na Ceftazidim 32,9/40,7, na Cefepim 19/23,9 i na Imipenem 6,3/3;
- Nije dobijena korelacija sa statističkom značajnošću između potrošnje antimikrobnih lekova i procenta izolovanih MDR patogena;
- Testiranje navika u propisivanju antimikrobnih lekova po G-PPS metodologiji pokazalo je da je ukupan broj grešaka u propisivanju antimikrobnih lekova veći na hirurškim odeljenjima (74,6%) u poređenju sa internističkim odeljenjima (27,3%);
- Profilaksa kao indikacija za davanje antimikrobnih lekova je bila zastupljena u 25% slučajeva na hirurškim odeljenjima dok je na internističkim bio 0%;
- Profilaksa u vidu samo jedne doze leka je bila zastupljena u 2,5% a jednodnevna u 13,8% pacijenata. Profilaksu duže od jednog dana primilo je 58,5% pacijenata;
- Greške kao što su nedokumentovana indikacija, manjak informacija u istoriji bolesti, neodgovarajuća doza i put davanja antimikrobnog leka su bile učestalije na internističkim odeljenjima;
- Terapija zasnovana na biomarkerima (CRP, PCT i broj leukocita) je bila češće zastupljena na internističkim odeljenjima.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Na osnovu višegodišnjeg praćenja dobija se uvid u prevalencu i profil rezistencije MDR patogena u bolničkoj sredini u nekoj bolnici ili širem regionu, što je od velikog epidemiološkog značaja. Pregled rezultata nadzora za 2014. godinu Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti ukazuje da antimikrobna rezistencija na tri grupe antibiotika - MDR *K.pneumoniae* značajno varira među članicama Evropske unije (Irska 0%, Slovenija 18,9%, Hrvatska 30,9%, Bugarska 41,7, Rumunija 56,0%, Grčka 56,8%, Slovačka 63,3% itd).

U ovom istraživanju, zastupljenost MDR *K.pneumoniae* je veoma visoka (na hirurškim odeljenjima 86,2% i internističkim 63,1%). Ovaj rezultat bolnice u kojoj je izvršeno istraživanje ne odstupa od procenta MDR *K.pneumoniae* na teritoriji Republike Srbije u tom periodu. Na osnovu objavljenog izveštaja CAESAR mreže (mreža zemalja Centralne Azije i Istočne Evrope za praćenje antimikrobne rezistencije) za 2013. godinu, među 30 evropskih zemalja u mreži, u Srbiji je zabeležena najviša prevalenca MDR *K.pneumoniae*.

Multiplorezistentna *K.pneumoniae* je vodeći problem i u drugim bolnicama u svetu, najverovatnije zbog nekontrolisane primene antibiotika. U Evropi ovaj problem je zastupljen prvenstveno u južnim i istočnim zemljama. Na ispitivanom uzorku u disertaciji, zapažanje da su izolati *K.pneumoniae* sa hirurškog odeljenja značajno otporniji na sve testirane antimikrobne lekove u poređenju sa izolatima na internističkim odeljenjima, opravdava dopunska istraživanja radi utvrđivanja faktora rizika.

Literaturni podaci ukazuju i na varijacije u prevalenciji MDR *P.aeruginosa* unutar država Evrope (Estonia 0%, Irska 0%, Slovenija 22,3%, Bugarska 27,1%, Hrvatska 30,0%, Grčka 37,7%, Rumunija 59,6%). U ovom istraživanju, razlike su unutar iste ustanove (na hirurškim odeljenjima 49,1% a internističkim 36,9% odeljenjima) gde i pojedinačno i ukupno procenat rezistentnih sojeva prevazilazi isti u svim zemljama Evrope, osim Rumunije. Međutim, tokom praćenog četvorogodišnjeg perioda, nije zabeležen trend porasta broja MDR *P.aeruginosa*. Slično navedenim rezultatima, Falagas i sar. (Grčka) je pokazao da nema značajnih promena u prevalenciji MDR *P.aeruginosa* u periodu od 2002. do 2006. godine.

Situacija u vezi sa *Acinetobacter spp.* je najkritičnija. Prevalencija i procenat izolata MDR *A.baumannii* izolovanog u bolničkoj sredini značajno raste u celom svetu. Ovo istraživanje je pokazalo značajan porast učestalosti MDR *Acinetobacter spp.* na hirurškim (80% na 100%) i internističkim (74% na 97%) odeljenjima od 2012. do 2015. godine. Takođe, u zemljama sa visokim procentom zastupljenosti MDR patogena (Grčka i Italija), otpornost *A.baumannii* je povećana tokom ovog perioda. Sličan porast, (80%) MDR *A.baumannii* prijavljuje tercijarna bolnica u Nju Delhiju.

Navedeni rezultati u disertaciji pokazuju, da se povećava prevalencija *Acinetobacter spp.* otpornog na ceftazidim, cefepim i imipenem, pod selektivnim pritiskom ovih antibiotika koji se rutinski često neprotokolisano primenjuju. Razlike u učestalosti sojeva *A.baumannii* otpornih na fluorohinolone, aminoglikozide i karbapeneme istovremeno (u zemljama na severu Evrope Holandija, Danska i Finska 0%, a preko 80%, u zemljama kao što su Grčka, Italija i Indija) ukazuju na mogući značaj uticaja klimatskih faktora, ali i na vrlo verovatni značaj doslednosti pridržavanju protokola adekvatne primene antibiotika u terapijske i profilaktičke svrhe.

D) Objavljeni rad koji čini deo doktorske disertacije

V.Živanović, Lj.Gojković-Bukarica, R.Šćepanović, T.Vitorović, R.Novaković, N.Milanov, Z.Bukumirić, B.Carević, J.Trajković, J.Rajković and V.Djokić. Differences in antimicrobial consumption, prescribing and isolation rate of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* on surgical wards and medical wards. PLoS One. 2017 May 3;12(5):e0175689. doi: 10.1371/journal.pone.0175689. eCollection 2017. PMID: 28467437 (M21; IF 4,41)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "Uticaj razlika u propisivanju antimikrobnih lekova na učestalost multirezistentnih patogena na hirurškim i internističkim odeljenjima" dr Vladimira Živanovića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju rastućeg problema bolničkih infekcija u našim bolnicama i neophodnost dosledne primene vodiča za antimikrobnu profilaksu i terapiju. U ovom istraživanju je prikazana različitost izolata dobijenih na hirurškim i internističkim odeljenjima sa naglaskom na distribuciji multiplo rezistentnih bakterija i greške u propisivanju antimikrobnih lekova.

Doktorska disertacija dr Vladimira Živanovića urađena je u skladu sa principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Vladimira Živanovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 01.09.2017. godine

Mentor: Prof. dr Radisav Šćepanović

Komentor: Prof. dr Ljiljana Gojković Bukarica

Komisija:

Prof. dr Slobodanka Đukić

Prof. dr Radoslav Perunović

Prof. dr Gorana Dragovac
