medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Supplement 6



5. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom

Šempeter pri Novi Gorici, november 2013

MED RAZGL 2013; **52**: SUPPL 6

medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 51 | Številka 5

medicinski razgledi
Korytkova 2, 1000 Ljubljana · T/F: (01) 52 42 356

ARHIV 1

5. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom

Strani — Od 1–336

3 ▸ Uvodnik

5 ▸ Globalni pogled na problematiko okužb, povezanih z zdravstvom / *A Global View on Healthcare-acquired Infections* – Tatjana Lejko Zupanc

11 ▸ Prevalenca bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo / *Prevalence of Healthcare-Associated Infections in Slovenian Hospitals for Acute Care* – Irena Klavs, Jana Kolman, Tatjana Lejko Zupanc, Božena Kotnik - Kevorkijan, Aleš Korošec, Mojca Serdt, Mreža SNPRBO

17 ▸ Prevalenca uporabe protimikrobnih učinkovin v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo / *Prevalence of Antimicrobial Agents in Slovenian Acute Care Hospitals* – Tatjana Lejko Zupanc, Jana Kolman, Božena Kotnik - Kevorkijan, Irena Klavs, Aleš Korošec, Mojca Serdt

23 ▸ Prevalenca proti antibiotikom odpornih povzročiteljev bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo / *Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens of Healthcare-Associated Infections in Slovenian Hospitals for Acute Care* – Jana Kolman, Tatjana Lejko Zupanc, Božena Kotnik - Kevorkijan, Irena Klavs, Aleš Korošec, Mojca Serdt

29 ▸ Vloga in delo Nacionalne komisije za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb / *Role and Activities of the National Committee for Infection Control and Prevention* – Viktorija Tomič

35 ▸ Zakonodaja o okužbah, povezanih z zdravstvom, v praksi / *Legislation on Hospital Infections in Practice* – Bojan Popovič

41 ▸ Pljučnice v enoti za intenzivno zdravljenje / *Pneumonia in the Intensive Care Unit* – Milena Kerin - Povšič

51 ▸ Okužbe, povezane z zdravstvom, pri imunsko oslabljenih bolnikih / *Healthcare Associated Infections in Immunocompromised Hosts* – Primož Karner

57 ▸ Okužbe, povezane z zobozdravstvenimi ustanovami, in njihovo preprečevanje / *Infections Associated with Dental Institutions and Their Prevention* – Rok Gašperšič, Manica Mueller - Premru

67 ▸ Okužbe v domovih za ostarele / *Infections in Nursing Homes* – Tatjana Lejko Zupanc

75 ▸ Razvoj slovenske nacionalne mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO) / *Development of the Slovenian National Network for the Surveillance of Healthcare-Associated Infections*– Irena Klavs, Jana Kolman, Tatjana Lejko Zupanc, Božena Kotnik - Kevorkijan, Aleš Korošec, Mojca Serdt

81 ▸ Ukrepi ob incidentu v zdravstvu / *Measures Undertaken in Case of Incidents in Healthcare Settings* – Mojca Matičič, Janez Tomažič

89 ▸ Nova spoznanja na področju obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom / *New Insights into Control of Healthcare Associated Infections* – Tadeja Matos

99 ▸ Odpornost izbranih po Gramu negativnih bakterij – na pragu poantibiotične dobe / *Resistance of Selected Gram-Negative Bacteria – Approaching the Postantibiotic Era* – Iztok Štrumbelj, Manica Mueller - Premru, Mateja Pirš, Katja Seme

109 ▸ Poskus obvladovanja *Klebsiella pneumoniae* – ESBL v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana / *An Attempt to Control Klebsiella pneumoniae - ESBL Producing Bacteria in University Medical Centre Ljubljana* – Beovič Bojana, Manica Mueller - Premru, Mateja Pirš

119 ▸ Enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze / *Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae* – Mateja Pirš, Tjaša Cerar Kišek, Barbara Zdolšek, Andrej Rojnik, Iztok Štrumbelj, Jana Kolman, Katja Seme, Manica Mueller - Premru, Veronika Križan Hergouth, Tatjana Lejko Zupanc, Jerneja Ambrožič Avguštin

Šempeter pri Novi Gorici, november 2013

Strani	Od 1–336
129	▸ Pojav in vrste karbapenemaz pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa* v Mariborski regiji / *Emergence and Characterisation of Carbapenemases in Pseudomonas aeruginosa in the Maribor Region* – Andrej Golle, Slavica Lorenčič Robnik, Maja Rupnik, Sandra Janežič
139	▸ Pojav in vrste karbapenemaz pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa* v osrednjeslovenski regiji / *Emergence and Types of Pseudomonas aeruginosa Carbapenemases in the Central Slovenia Region* – Darja Vidmar, Mateja Pirš, Tjaša Cerar Kišek, Katja Seme, Manica Mueller - Premru, Veronika Križan Hergouth
149	▸ Karbapenemaze pri *Acinetobacter baumannii* - izbruh v UKC Ljubljana in prenosi v druge bolnišnice / *Carbapenemases in Acinetobacter baumannii – Outbreak in University Medical Centre Ljubljana and Transfer to Other Hospitals* – Mateja Pirš, Tjaša Cerar Kišek, Tatjana Lejko Zupanc, Tatjana Mrvič, Mateja Logar, Katja Seme, Manica Mueller - Premru, Veronika Križan Hergouth
161	▸ Higiena rok in nadzor higene rok v povezavi s preprečevanjem okužb, povezanih z zdravstvom / *Hand Hygiene and Hand Hygiene Monitoring Regarding Prevention of Healthcare Associated Infections*– Milena Prosen, Janja Perme
167	▸ Vzorčenje bolnišničnega okolja in rok zdravstvenih delavcev / *Assessment of Nosocomial Surfaces and Air Contamination and Contamination of Hands of Healthcare Workers* – Nataša Švent - Kučina, Romina Kofol, Mateja Pirš, Tatjana Mrvič, Julija Germ, Tina Triglav, Natalija Planinc Strunjaš, Liza Lea Lah, Jerneja Videčnik Zorman, Blaž Pečavar, Katja Seme, Tadeja Matos
179	▸ Nadzor in vzorčenje operacijskih dvoran / *Surgical Theatres, Environmental Controls and Microbiological Sampling* – Matej Dolenc, Helena Ribič
185	▸ Nadzor vode pri preprečevanju okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo / *Water Resources Monitoring for Prevention of Healthcare-associated Infections* – Tjaša Žohar Čretnik, Darja Keše
191	▸ Okužbe z legionelo, povezane z zdravstvom / *Healthcare-Associated Legionnaire's Disease* – Darja Keše, Rok Kogoj, Tjaša Žohar Čretnik
197	▸ Genotipizacija plesni *Aspergillus fumigatus*, osamljenih iz vzorcev zraka v bolnišničnih prostorih in v vzorcih dihal: prikaz primerov / *Genotyping of Aspergillus fumigatus Isolated from Respiratory and Hospital Air: Case Reviews* – Tjaša Cerar Kišek, Rok Tomazin, Tadeja Matos
205	▸ Glivni artritisi / *Fungal Arthritis* – Tereza Rojko, Stanka Lotrič Furlan, Tadeja Matos
213	▸ Odpornost izbranih po Gramu pozitivnih bakterij - stari in novi izzivi / *Resistance of Selected Gram-Positive Bacteria - Old and New Challenges* – Iztok Štrumbelj, Jana Kolman, Slavica Lorenčič Robnik, Manica Mueller - Premru, Mateja Pirš, Katja Seme
223	▸ Izbruha proti vankomicinu odpornega *Enterococcus faecium* v letu 2012 / *Two Outbreaks of Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium in 2012* – Tina Triglav, Mateja Pirš, Tatjana Lejko - Zupanc, Tatjana Harlander, Romina Kofol
233	▸ Izbruh proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* v Splošni bolnišnici Jesenice / *Methicillin-Resistant Staphilococcus aureus Outbreak at the General Hospital Jesenice*– Helena Ribič, Lidija Ahec, Zdenka Kramar
241	▸ Opredelitev izolatov proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* (MRSA) iz Osrednjeslovenske regije – ali prihaja do vnosa MRSA iz domačega okolja (CA MRSA) v bolnišnico? / *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Central Slovenian Region – Have Community Acquired Bacteria Clones Spread into Hospitals?* – Nataša Švent - Kučina, Liza Lea Lah, Romina Kofol, Mateja Pirš, Tatjana Mrvič, Katja Seme
251	▸ *Staphylococcus aureus* z zmanjšano občutljivostjo za glikopeptidne antibiotike v Osrednjeslovenski regiji v obdobju 2005–2012 / *Staphylococcus aureus with Reduced Susceptibility to Glycopeptides in the Central Slovenian Region between 2005 and 2012* – Polona Maver Vodičar, Mateja Pirš, Romina Kofol, Tatjana Lejko Zupanc, Manica Mueller - Premru, Katja Seme, Nataša Švent - Kučina
259	▸ *Clostridium difficile* in okužbe, povezane z zdravstvom, v Sloveniji / *Healthcare-Associated Infections with Clostridium difficile in Slovenia*– Maja Rupnik, Maja Sočan, Božena Kotnik Kevorkijan, Tatjana Lejko Zupanc
265	▸ Bolnišnični izbruh okužb z bakterijo *Clostridium difficile* v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor / *Hospital Outbreak with Bacteria Clostridium difficile in University Medical Centre Maribor*– Božena Kotnik - Kevorkijan, Ksenija Ekart Koren, Marina Klasinc, Nadja Orešič, Sandra Janežič, Maja Rupnik
273	▸ Preprečevanje okužb osrednjih žilnih katetrov – uvedba katetrskega svežnja in rezultati spremljanja / *Preventing Central Line Associated Infections – Introduction of a Catheter Bundle and Data Monitoring* – Mateja Logar
281	▸ Virusne okužbe prebavil, povezane z zdravstvom / *Healthcare Associated Viral Gastroenteritis* – Mateja Poljšak Prijatelj, Andrej Steyer, Marko Kolenc, Martin Sagadin
287	▸ Bolnišnične okužbe z virusom gripe / *Hospital-Acquired Influenza Infections* – Tatjana Mrvič, Blaž Pečavar, Miroslav Petrovec
293	▸ Cepljenje zdravstvenih delavcev proti gripi v Sloveniji / *Vaccination of Healthcare Workers Against Influenza in Slovenia*– Tatjana Mrvič, Maja Sočan
299	▸ Gripa pri oskrbovancih domov starejših občanov / *Influenza in Nursing Home Residents*– Nina Gorišek Miksić, Tina Uršič, Zoran Simonović, Polona Lobnik Rojko, Miroslav Petrovec, Franc Strle
309	▸ Izbruhi ošpic v zdravstvenih ustanovah v Sloveniji / *Measles Outbreaks in Healthcare Institutions in Slovenia* – Tatjana Mrvič, Dražen Stojanović, Miroslav Petrovec
315	▸ Virusne okužbe, povezane z zdravstvom, ki se prenašajo s krvjo / *Parenterally Transmitted Viral Infections in Healthcare Settings* – Kristina Fujs Komloš, Mario Poljak
323	▸ Ravnanje z ostrimi predmeti v zdravstvu - nova evropska uredba / *Prevention of Sharp Injuires in the Healthcare Sector – A New European Directive* – Darija Musič

Uvodnik

Pred nami je Zbornik z vseslovenskega srečanja - izobraževanja predvsem mikrobiologov in drugih strokovnjakov, ki jih zanima mikrokozmos in ravnovesje v njem, z naslovom: *5. Baničevi dnevi - okužbe, povezane z zdravstvom.*

Pomenljiv naslov. In ko kot laiki pomislimo na zdravstveno ustanovo ali bolnišnico, je naša prva asociacija, da je to prostor, kjer smo varni in kjer nam bo osebje načeto zdravje povrnilo. Zadnja misel nam je možnost, da bi za varnimi zidovi bolnišnice zboleli še za čim drugim, še zlasti ne celo hujšim od tega, zaradi česar smo se prišli zdravit. Bolnišnice namreč povezujemo s sterilnostjo, čistočo in z zdravljenjem. Še manj pogosto razmišljamo o tem, da bi bili v bolnišničnem okolju ogroženi zdravniki in ostalo zdravstveno osebje. Le kako, če pa smo prav mi, torej zdravniki, tisti, ki zdravje vračamo. A če pogledamo na seznam predavanj, nam pričenja biti jasno, da je to zgolj mit. V bolnišničnem okolju pridobljene bolezni so očitno premalo znana stvarnost, ki presega okvire MRSE kot najbolj razvpite bolnišnične okužbe. Človek se vpraša, kje je bolj nevarno in kje smo bolj ogroženi za okužbe vseh vrst: izven bolnišnice ali v njej? In v takem okolju je tudi tveganje zdravstvenega osebja hudo visoko. V vsaki bolnišnici je Komisija za obvladovanje bolnišničnih okužb, ki ima, če govorim preprosto in v prispodobah, pravzaprav vlogo Civilne zaščite, ki mora biti v vsakem trenutku pripravljena priskočiti na pomoč in intervenirati, sploh v primeru »naravnih nesreč«. V Civilni zaščiti imajo nenehno vaje, da so ves čas enako dobro pripravljeni na intervencijo, v zdravstvu pa nimamo terenskih vaj, zato so tovrstna strokovna srečanja prav v tej vlogi. Kajti samo z rednim izmenjevanjem strokovnih dognanj, znanja in z rednim ponavljanjem nekaterih že znanih dejstev ter piljenjem algoritmov - protokolov ukrepanja ob bolnišničnih »naravnih nesrečah« bodo le-te lahko kar najhitreje ukročene in z minimalno škodo, tako za bolnike kot tudi za zdravstveno osebje, odpravljene.

Morda vas je presenetil izbor tokratne naslovnice. Morje »sredi zime«? Okoli otokov lovimo ribe, morje je pogosto nepredvidljivo in nevarno v svoji lepoti, tako kot v bolnišnici »lovimo« bakterije (in drugi mikrosvet), preden te postanejo nevarne. Ko je morje mirno, je tudi življenje mirno. Ko v bolnišnici ni bakterij, je delo mirno ...

Zato iskrena hvala vsem strokovnjakom, ki so prispevali svoje bogastvo tudi za druge, recenzentom, ki so nesebično in strogo vrednotili sleherni prispevek v Zborniku, strokovno-organizacijskemu in posebej uredniškemu odboru ter ne nazadnje sponzorjem, saj so vsi nesebično prispevali k odličnemu sestanku na najvišji strokovni ravni in k berljivemu, posebej pa uporabnemu Zborniku.

V imenu organizatorjev:

doc. dr. Marko Vudrag, dr. med., spec. javnega zdravja

Tatjana Lejko Zupanc[1]

Globalni pogled na problematiko okužb, povezanih z zdravstvom

A Global View on Healthcare-acquired Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnišnične okužbe, spremljanje, preprečevanje, zakonodaja, ukrepi obvladovanja

Bolnišnične okužbe predstavljajo najpomembnejši delež okužb, povezanih z zdravstvom, še zlasti ker praviloma prizadenejo najranljivejše skupine bolnikov. Bolnišnične okužbe ne prinesejo samo finančnih stroškov, ampak podaljšujejo hospitalizacijo, pomembno prispevajo k smrtnosti bolnikov in k trajni invalidnosti. Svetovna zdravstvena organizacija je postavila obvladovanje z zdravstvom povezanih okužb kot pomembno prednostno nalogo vseh držav članic. Za podobne cilje se zavzema tudi Evropska unija, ki je obvladovanje tovrstnih okužb, postavila za eno od prioritetnih nalog. V Sloveniji je obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb del Nacionalne strategije za kakovost in varnost v zdravstvu. Spremljanje kazalnikov kakovosti je del ukrepov za spodbujanje večje kakovosti dela. Javno objavljanje podatkov o bolnišničnih okužbah je že marsikje po svetu rutinska praksa. Pravilno zbrani podatki, zbrani s primerljivimi epidemiološkimi metodami, so lahko spodbuda za uvedbo ustreznih ukrepov in bi lahko predstavljali motivacijo za pristojne in same zdravstvene zavode za izboljšanje stanja na področju preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb.

ABSTRACT

KEY WORDS: hospital-acquired infections, surveillance, legislation, control measures

Hospital-acquired infections are the most important part of healthcare-associated infections affecting the most vulnerable population of patients. Hospital-acquired infections increase the costs and duration of hospitalizations and significantly contribute to morbidity and mortality of patients. The World Health Organization has positioned prevention and control of healthcare-associated infections as an important priority for all member states. These are also important priorities for the European Community set by the Council recommendation on patient safety. In Slovenia, prevention and control of healthcare-associated infections is a part of the National strategy for quality and safety in healthcare. One of the effective measures to improve the quality in healthcare is to define and monitor quality indicators. In many places, public reporting of hospital infection rates is a routine practice. Data gathered and interpreted in correct manner using comparable methods could be used as an initiative for implementing corrective measures and could possibly serve as an incentive for healthcare authorities and health institutions to improve control and prevention of hospital-acquired infections.

[1] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

UVOD

Okužbe, povezane z zdravstvom (OPZ), so bolezni oz. patološke spremembe, do katerih je prišlo pri bolnikovi izpostavitvi zdravstveni oskrbi. Sem spadajo bolnišnične okužbe (BO), okužbe pri bolnikih v negovalnih ustanovah, v ustanovah za dolgotrajno oskrbo, okužbe pri bolnikih, ki potrebujejo stalno ambulantno oskrbo (dializa, kemoterapija) ali pa potrebujejo stalno medicinsko oskrbo na domu. Do uvedbe izraza OPZ je prišlo zaradi spoznanja, da lahko tudi okužbe, ki nastanejo zunaj bolnišnic, povzročajo povzročitelji, ki so odporni proti številnim protimikrobnim zdravilom. Bolnišnične okužbe (BO) predstavljajo najpomembnejši delež OPZ, še zlasti ker praviloma prizadenejo najranljivejše skupine bolnikov. BO ne prinesejo samo finančnih stroškov, ampak podaljšujejo hospitalizacijo, pomembno prispevajo k smrtnosti bolnikov in k trajni invalidnosti.

V prispevku skušamo osvetliti problematiko zlasti bolnišničnih okužb z različnih vidikov.

OKUŽBE, POVEZANE Z ZDRAVSTVOM – SVETOVNI PROBLEM

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) so OPZ najpogostejši neželeni dogodek v zdravstveni oskrbi po svetu *(1)*. Prizadenejo stotine milijonov ljudi po vsem svetu in vodijo do pomembne morbiditete bolnikov, povečane smrtnosti in hudega finančnega bremena za zdravstvene sisteme. Na vsakih 100 hospitaliziranih bolnikov v razvitih državah sedem bolnikov pridobi bolnišnično okužbo (BO), v nerazvitih pa vsak deseti bolnik. Endemično breme OPZ je signifikantno višje v državah z nizkim in srednje visokim nacionalnim dohodkom v primerjavi z državami, kjer je ta dohodek visok. Razlike so predvsem očitne na intenzivnih in neonatalnih oddelkih. V razvitem svetu so najpogostejše OPZ okužbe sečil, v državah z omejenimi sredstvi pa so najpogostejše okužbe kirurške rane. Okužbo kirurške rane doživi do ena tretjina operiranih bolnikov v nerazvitem svetu, kar je približno devetkrat pogosteje kot v razvitih državah. BO se pojavijo pri približno eni tretjini bolnikov v enotah intenzivne terapije v razvitih deželah, v deželah z nizkim dohodkom pa je pojavnost dva- do trikrat večja, gostota okužb, povezanih z medicinskimi invazivnimi pripomočki, pa do 13-krat večja kot v ZDA. Podobno velja za novorojenčke, pri katerih so okužbe v nerazvitem svetu tri- do 20-krat pogostejše kot v razvitem delu sveta *(2)*.

Problematika bolnišničnih okužb v Evropski uniji

Po letu 2007 je Evropska unija (EU) resno pristopila k problemu BO. Ocenjujejo, da v Evropi vsak dvajseti hospitalizirani bolnik dobi BO, kar pomeni letno v EU 4,1 milijona bolnikov in 37.000 smrti, povezanih s temi okužbami *(3)*. Poseben problem predstavlja širjenje protimikrobne odpornosti mikroorganizmov. Z dokumentom Priporočilo Sveta Evrope z dne 9. junija 2009 o varnosti pacientov, vključno s preprečevanjem in obvladovanjem okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, ki ga je izdal Svet Evrope, je EU vzpostavila obvladovanje BO kot pomembno prioriteto vseh držav članic *(4)*. Leta 2009 so delegati iz 29 evropskih držav na strokovnem srečanju opredelili tudi probleme in dileme na področju preprečevanja BO v Evropi ter začrtali smernice za raziskovalno delo na tem področju (5).

Po priporočilih Evropske skupnosti so posamezne države dolžne *(4)*:

- izdelati nacionalno strategijo za preprečevanje in obvladovanje BO ter jo vključiti v nacionalne zdravstvene programe in cilje; za to naj namenijo tudi ustrezna finančna sredstva,
- vzpostaviti preprečevanje in obvladovanje BO kot dolgoročno prioriteto v posameznih zdravstvenih ustanovah; pri tem naj sodelujejo vsi nivoji in organizacijske strukture (prenos odgovornosti na vsakega posameznika),
- vzpostaviti ustrezno epidemiološko spremljanje BO na nivoju zdravstvenih ustanov, regij in na nacionalnem nivoju,
- povečati število ljudi, ki se ukvarjajo z obvladovanjem in preprečevanjem BO ter so na tem področju izobraženi,

- zagotoviti kakovostno mikrobiološko obravnavo,
- epidemiološko slediti določene vrste BO, obenem pa nadzirati uspešnost izvajanja ukrepov za preprečevanje teh BO,
- s pomočjo določenih vrst okužb in tudi določenih mikroorganizmov vzpostaviti opozorilni sistem,
- na nacionalnem nivoju poskrbeti za osnovno in nadaljevalno izobraževanje na področju bolnišnične higiene za vse nivoje zdravstvene oskrbe,
- bolnikom zagotoviti ustrezne informacije o tveganjih za nastanek BO, o ukrepih za preprečevanje in jim razumljivo podati specifične informacije (npr. bolnikom, koloniziranim z odpornimi mikroorganizmi),
- spodbujati raziskovalno delo na področju preprečevanja in obvladovanja BO,
- v vseh zdravstvenih ustanovah skrbeti za izvajanje standardnih in tudi posebnih ukrepov za preprečevanje BO, ki naj bodo v skladu s smernicami, sprejetimi na nacionalnem nivoju, in
- s strukturnimi in procesnimi kazalci preverjati in spodbujati upoštevanje smernic.

Dodaten vpogled v velikost problema v državah EU je prinesla presečna evropska raziskava pod okriljem Evropskega center za preprečevanje in obvladovanje bolezni, ki je pokazala, da je v EU dnevno 5,7 % obolelih z BO, kar pomeni en na 18 hospitaliziranih bolnikov oz. 80.000 hospitaliziranih bolnikov dnevno *(6)*. Več o raziskavi je opisano drugje v zborniku *(7)*. Podatki o prevalenci BO so še posebej pomembni v luči direktive EU o prostem pretoku bolnikov, saj je pričakovati, da bodo naši bodoči pacienti želeli imeti informacije o pojavnosti BO v našem okolju, obenem pa lahko pričakujemo probleme ob hospitalizacijah pacientov iz držav, kjer je epidemiološka situacija glede protimikrobne odpornosti in bolnišničnih okužb slabša kot pri nas.

Problematika bolnišničnih okužb v Sloveniji

Tradicija preprečevanja BO v Sloveniji je dolga, saj so se s tem v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana začeli ukvarjati pred več kot 35 leti *(8)*. V zadnjih dveh desetletjih se je področje kakovosti in varnosti zdravstvene obravnave tudi v Sloveniji uveljavilo kot prednostno v okviru zdravstva. Na Ministrstvu za zdravje (MZ) so oblikovali Nacionalno strategijo za kakovost in varnost v zdravstvu ter opredelili kazalnike kakovosti. Problematika bolnišničnih okužb predstavlja pomemben vidik varnosti in kakovosti obravnave pacientov. Kakovost merimo z določenimi kazalniki, med katerimi se za področje BO že dalj časa uporablja kazalnik kolonizacije s proti meticilinu odpornemu *S. aureus* (angl. *meticillin resistant Staphilococcus aureus*, MRSA), ki je opredeljen kot število bolnikov, ki so MRSA pridobili v posameznem letu. Predvidena je uvedba novega kazalnika, in sicer kazalnika, ki bo meril doslednost izvajanja higiene rok *(9)*.

V skladu z Zakonom o zdravstveni dejavnosti naloge na področju preprečevanja BO izvajajo MZ, Inštitut za varovanje zdravja (IVZ) in področni zavodi za zdravstveno varstvo (ZZV) ter same zdravstvene ustanove. MZ je leta 2003 imenovalo Nacionalno komisijo za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb (NAKOBO). Gre predvsem za posvetovalni organ MZ. Vsekakor bo moral v skladu z evropskimi smernicami imeti aktivnejšo vlogo IVZ, zlasti glede epidemiološkega spremljanja BO in postavljanja nacionalnih epidemioloških mrež. Rezultati presečne raziskave bodo tudi v Sloveniji služili kot podlaga za načrtovanje aktivnosti na področju preprečevanja in obvladovanja BO.

V zadnjih letih smo dosegli pomembne premike pri zavedanju pomena BO, še zlasti pomena higiene rok pri prenosu BO, o čemer govori tudi večje število strokovnih srečanj, ki se ukvarjajo s to problematiko. Večina slovenskih bolnišnic sodeluje v kampanji za higieno rok, ki jo vodi Svetovna zdravstvena organizacija *(10)*. Država Slovenija je zmanjšala delež MRSA med invazivnimi izolati *S. aureus* in pojavnost MRSA v bolnišnicah.

Največje probleme trenutno opažamo pri gramnegativnih bakterijah. Po vseh kazalcih je videti, da se Slovenija spopada z grozečo epidemijo naraščajoče odpornosti gramnegativnih bakterij. Dva velika problema, s katerima se srečujejo bolnišnice, v zadnjem času pa tudi domovi starejših

občanov (DSO), sta kadrovska zasedba in prenapolnjenost oddelkov. Pojavnost BO je obratno sorazmerna s številom negovalnega osebja in je v veliki meri odvisna od prenapolnjenosti bolnišnice *(11)*. Z zmanjševanjem števila zaposlenih v zdravstvu in z zmanjševanjem števila postelj delamo sami sebi in predvsem bolnikom medvedjo uslugo. Nujno potrebujemo zanesljive podatke, ki bodo ustrezno kazali stanje na področju BO. Država Slovenija mora sprejeti jasno in enotno strategijo delovanja na področju obvladovanja BO, določiti pristojnosti in odgovornosti na posameznih nivojih, urediti izobraževanje na dodiplomskem in podiplomskem nivoju ter spodbujati raziskovalno delo na tem področju. Obenem se moramo zavedati, da brez dodatnega investiranja v izolacijske sobe, povečanega mikrobiološkega spremljanja bolnikov (tudi na primarnem nivoju in v DSO) in tudi zadostnega števila negovalnega osebja izboljšanja stanja ne moremo pričakovati.

OKUŽBE, POVEZANE Z ZDRAVSTVOM, KOT KAZALNIK KAKOVOSTNE OBRAVNAVE BOLNIKA

Pomembno vlogo pri spremljanju BO ima primerjava med posameznimi oddelki, bolnišnicami in državami. Za ocenjevanje sistema preprečevanja in obvladovanja BO lahko uporabimo procesne kazalnike in/ali kazalnike izida. Kazalniki izidov se nanašajo na merljive izide npr. trajanje hospitalizacije ali smrtnost. Pri zbiranju takega kazalnika je treba upoštevati dejavnike tveganja in posebnosti populacije bolnikov. Večina protokolov za spremljanje okužb kirurške rane upošteva dejavnike tveganja na nivoju posameznega bolnika, obenem pa upošteva tudi strukturo bolnikov v dani bolnišnici. Podobno velja za spremljanje BO v enotah intenzivne terapije. Pomembne so razlike v uporabljenih definicijah bolezni, kar se najbolj kaže pri primerjavi podatkov med posameznimi mrežami za spremljanje BO. Ocena pojavljanja je odvisna tudi od načina spremljanja in od samega izračuna. Na koncu se seveda postavi vprašanje o točnosti podatkov, ki bi jih bilo treba validirati. Kazalnik izida je v Sloveniji spremljanje kolonizacije z MRSA. Bolnišnice so dolžne štirikrat letno poročati MZ o številu novo odkritih bolnikov, koloniziranih z MRSA. Število novo odkritih bolnikov ter razmerje med prenosi in novo odkritimi je do neke mere odvisno od kakovosti in pogostnosti uporabe presejalnih mikrobioloških metod.

Za razliko od kazalnikov izida procesni kazalniki obsegajo mere za zniževanje tveganj, kot sta na primer ustrezna raba antibiotikov za kirurško profilakso ali cepljenje zdravstvenih delavcev. Novi republiški kazalnik, ki naj bi meril doslednost izvajanja higiene rok, bo tak procesni kazalnik. Pravilno izvedene meritve bi omogočile dejansko primerjavo kakovosti, neodvisno od dejavnikov tveganja in strukture bolnikov. Spremljanje doslednosti higiene rok je zamuden proces, ki zahteva veliko časa in predvsem ustrezno izobražene opazovalce, zato je izredno pomembno že vnaprej določiti način in obseg opazovanja ter strategijo predstavljanja in uporabljanja rezultatov *(12)*.

Bolnišnične okužbe povečujejo stroške za zdravstvo

Bolnišnične okužbe za zdravstveni sistem predstavljajo pomembno finančno breme. Ena prvih natančnih ocen izhaja iz ZDA leta 1992. Ob incidenci 4,5 BO na 100 sprejemov so bili neposredni stroški BO ocenjeni na 4,5 milijard dolarjev oz. po korekcijah za inflacijo na 6,5 milijard dolarjev *(13)*. Ponovna ocena, narejena leta 2009, je upoštevala spremembe v epidemiologiji BO in tudi porast stroškov. Po tej oceni naj bi bili stroški zdravljenja BO v ZDA 28,4–33,8 milijard dolarjev (do 45 milijard po drugi metodologiji). Prihranek, ki bi ga dosegli s preprečevanjem BO, pa bi bil od 5,7 milijard (če bi preprečili samo 20 % okužb) oz. do 31,5 milijard (če bi preprečili 70 % vseh BO). Že vrednost manjšega prihranka je enaka stroškom za zdravljenje kapi, sladkorne bolezni ali kronične obstruktivne bolezni pljuč *(14)*. V novejši raziskavi so ocenili, da BO pridobi eden od 20 bolnikov, sprejetih v bolnišnico, okužbo kirurške rane pa eden na 50 operiranih bolnikov. Pet najpogostejših BO v ZDA (okužbe sečil, pljučnice, katetrske sepse, okužbe kirurške rane in okužbe,

povzročene z bakterijo *Clostridium difficile*) naj bi ameriški zdravstveni sistem stalo 10 milijard dolarjev letno. Stroške zdravljenja enega primera katetrske sepse so ocenili na do 45.000 dolarjev, stroške zdravljenja pljučnice pri bolnikih na umetnem predihavanju pa na do 40.000 dolarjev. Ocenjujejo, da bi bilo mogoče preprečiti vsaj polovico teh okužb. Ocenjujejo tudi, da je okužba s *C. difficile* druga najpogostejša BO v ZDA, cena zdravljenja pa je okrog 11.000 dolarjev *(15)*.

Zaradi posebnosti našega zdravstvenega sistema je stroške zdravljenja BO težko oceniti. Ena redkih raziskav na tem področju izvira iz leta 2003, ko so ocenili, da življenjsko ogrožajoča okužba z MRSA pomeni skoraj petkratno povečanje stroškov *(16)*.

JAVNO POROČANJE O POJAVNOSTI BOLNIŠNIČNIH OKUŽB

Epidemiološko spremljanje BO je jasno pokazalo na pomen kakovosti spremljanja in na to, kako ti podatki odsevajo nivo kakovosti in varnosti. Vse pomembnejšo vlogo imajo tudi združenja bolnikov in civilne iniciative. Zato ni presenetljivo, da se pojavljajo vse večje zahteve po javnem objavljanju podatkov o BO.

Javno poročanje naj bi:

- služilo kot spodbuda za bolnišnice, da zmanjšajo pogostnost BO, in
- kot informacija potrošnikom (bolnikom).

Ni jasnih dokazov, da javno poročanje te cilje dejansko doseže. Številne države imajo obvezno javno poročanje z uporabo različnih, pogosto sestavljenih kazalnikov. Na vprašanje, kateri so tisti kazalniki, ki so dovolj povedni in ki omogočajo »pravično« primerjanje in ocenjevanje med posameznimi bolnišnicami, še ni dokončnega odgovora. Povezave z izboljšanjem izida zdravljenja in javnim poročanjem o kazalnikih kakovosti ni, obstajajo pa dokazi, da se izboljša izvajanje samih ukrepov *(17, 18)*. Pod okriljem Evropskega direktorata za zdravje (angl. Directorate-General for Health and Consumers, DG SANCO) je bil dosežen konsenz za standarde in kazalnike uspešnosti na področju preprečevanja in obvladovanja OPZ v Evropi. Glede javnega poročanja o teh kazalnikih so strokovnjaki predlagali naslednje možnosti in stopnje poročanja *(19)*:

- zaupno poročanje v sami zdravstveni ustanovi (npr. pogostnost okužb kirurške rane pri posameznih zdravstvenih timih),
- zaupno poročanje - primerjanje v posameznih epidemioloških mrežah z objavljanjem anonimiziranih ali združenih rezultatov (npr. spremljanje okužb kirurške rane),
- poročanje inštitucijam javnega zdravja (npr. zgodnje opozorilo o prijavljivih nozokomialnih dogodkih - npr. norovirusni izbruh v bolnišnici) in
- javno poročanje o vnaprej dogovorjenih kazalnikih (strukturni in procesni kazalniki ali pogostnost posameznih vrst BO).

ZAKLJUČEK

Preprečevanje okužb, povezanih z zdravstvom, postaja pomemben del nacionalnih strategij v zdravstvu v številnih razvitih državah. Delno na to vpliva vse večje zavedanje samih bolnikov in javnosti. Strokovna spoznanja nas učijo, da precejšen del okužb, povezanih z zdravstvom, lahko preprečimo, dostikrat že z upoštevanjem enostavnih pravil, ki bi jih moral poznati vsak zdravstveni delavec.

LITERATURA

1. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection. [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2011 [citirano Nov 5 2011]. Dosegljivo na: who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf
2. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011; 377 (9761): 228–41.
3. ECDC. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008 [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2008 [citirano 2013 Oct 23]. Dosegljivo na: http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/0812_sur_annual_epidemiological_report_2008.pdf
4. Priporočilo Sveta Evrope z dne 9. junija 2009 o varnosti pacientov, vključno s preprečevanjem in obvladovanjem okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo. Uradni list Evropske unije
5. Dettenkofer M, Ammon A, Astagneau P, et al. Infection control – a European research perspective for the next decade. J Hosp Infect. 2011; 77 (1): 7–10.
6. ECDC. Point prevalence survey of health - care associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 [citirano 2013 Okt 23]. Dosegljivo na: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/pages/index.aspx
7. Klavs I, Kolman J, Lejko-Zupanc T, et al. Prevalenca bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Baničevi dnevi (v tisku).
8. Muzlovič I, Tomič V. Okužbe, povezane z zdravstveno oskrbo. Pristop Svetovne zdravstvene organizacije, inštitucij Evropske skupnosti in Slovenije. In: Beović B, Strle F, Čižman M, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2009; 2009 Mar; Ljubljana. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Klinični Center, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2009. p. 35–41.
9. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Priročnik o kazalnikih kakovosti [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2010 [citirano 2013 Okt 23]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/kakovost/kazalniki_kakovosti_dec_2010/Prirocnik_kazalniki_kakovosti.pdf
10. WHO: About SAVE LIVES: Clean your hands [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Okt 23]. Dosegljivo na: http://www.who.int/gpsc/5may/background/en/index.html
11. Clements A, Halton K, Graves N, et al. Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in meticillin-resistant Staphylococcus aureus transmission. Lancet Infect Dis. 2008 (7): 427–34.
12. Division of Quality Measurement and Research, The Joint Commission. Measuring hand hygiene adherence: Overcoming the challenges [internet]. Oakbrook Terrace (IL): The Joint Commission; 2009 [citirano 2013 Okt 23]. Dosegljivo na: http://www.jointcommission.org/assets/1/18/hh_monograph.pdf
13. Martone WJ, Jarvis WR, Culver DH, et al. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. Hospital infections. Boston: Little, Brown, and Company, 1992; p. 577–96.
14. R. Douglas Scott II. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2009 [citirano 2013 Oct 23]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/Scott_CostPaper.pdf
15. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care–associated infections: A meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. JAMA Intern Med. 2013; doi:10.1001/jamainternmed.2013.9763
16. Kramar Z, Dolenc M. Prikaz stroškov pri obravnavi bolnika z MRSA v Splošni bolnišnici Jesenice. In: Lužnik Bufon T, Gubina M, eds. Bolnišnične okužbe 2003. Ljubljana: Sekcija za za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Klinični Center Ljubljan; 2009. p. 41–9.
17. Humphreys H, Cunney R. Performance indicators and the public reporting of healthcare-associated infection rates. Clin Microbiol Infect. 2008; 14 (10): 892–4.
18. Worth LJ, Bull AL, Richards MJ. Public reporting of health care-associated infection data in Australia: time to refine. MJA. 2013; 198 (5): 252–3.
19. Cookson B, Mackenzie D, Coutinho AP, et al. Consensus standards and perfomance indicators for prevention and control of healthcare-associated infection in Europe. J Hosp Infect. 2011; 79 (3): 260–4.

Irena Klavs[1], Jana Kolman[2], Tatjana Lejko Zupanc[3], Božena Kotnik - Kevorkijan[4], Aleš Korošec[5], Mojca Serdt[6], Mreža SNPRBO[7]

Prevalenca bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo

Prevalence of Healthcare-Associated Infections in Slovenian Hospitals for Acute Care

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, povezane z zdravljenjem, prevalenca, presečna raziskava, Slovenija

IZHODIŠČA. Druga slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb je potekala v okviru evropske presečne raziskave okužb, povezanih z zdravljenjem, in uporabe protimikrobnih zdravil v bolnišnicah za akutno oskrbo. METODE. V presečno raziskavo smo vključili vse bolnike, ki so bili na izbrani dan v oktobru 2011 zdravljeni v vseh 21 slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. REZULTATI. Med 5628 bolniki jih je bilo 31,6 % operiranih v mesecu pred raziskavo in 9,5 % bolnikov z vsadki v letu pred raziskavo. Na dan raziskave je imelo 46,8 % bolnikov periferni žilni kateter, 7,3 % centralni žilni kateter, 16,2 % urinski kateter in 3,0 % je bilo intubiranih. Na dan raziskave je imelo najmanj eno bolnišnično okužbo 3,8 % bolnikov in dodatnih 2,6 % bolnikov je bilo na dan raziskave še vedno zdravljenih zaradi bolnišnične okužbe, kar pomeni prevalenco bolnišničnih okužb 6,4 %. Delež bolnikov z najmanj eno bolnišnično okužbo je bil najvišji v enotah za intenzivno zdravljenje (35,7 %). Med 396 epizodami bolnišničnih okužb so bile najpogostejše okužbe sečil (19,4 %), sledile so pljučnice (18,9 %). ZAKLJUČKI. Naši rezultati kažejo, da je preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb tudi v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo zelo pomembna javnozdravstvena prednost. Ker je bil ocenjen delež bolnikov z bolnišnično okužbo nesprejemljivo visok v enotah za intenzivno terapijo, je vzpostavitev nacionalnega epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb v enotah intenzivne terapije ter njihovo preprečevanje in obvladovanje najpomembnejša prednost.

[1] Izr. prof. dr. Irena Klavs, dr. med., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana; irena.klavs@ivz-rs.si

[2] Jana Kolman, dr. med., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

[4] Mag. Božena Kotnik - Kevorkijan, dr. med., Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[5] Aleš Korošec, univ. dipl. mikrobiol., Zdravstveno podatkovni center, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

[6] Mojca Serdt, univ. dipl. mikrobiol., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

[7] Mreža SNPRBO: Irena Klavs, Jana Kolman, Tatjana Lejko Zupanc, Božena Kotnik - Kevorkijan, Aleš Korošec, Darja Lavtar, Mojca Serdt, Tanja Lužnik Bufon, Marjeta Škerl, Mateja Logar, Tatjana Mrvič, Tadeja Kotar, Mojca Dolinšek, Maja Šubelj, Viktorija Tomič, Andreja Pečnik, Irena Virant, Jana Čelhar, Lidija Pohar, Sara Habjan, Milena Kerin Povšič, Miriana Pucer - Kruljac, Mojca Savnik Iskra, Aleksandra Krznar, Gorazd Lešničar, Jerneja Fišer, Lea Knez, Helena Ribič, Vlasta Ekart Fakin, Emil Pal, Tatjana Remec, Irena Piltaver Vajdec, Katja Kalan Uštar

ABSTRACT

KEY WORDS: healthcare-associated infections, prevalence, cross-sectional study, Slovenia

BACKGROUNDS. The second Slovenian national survey of healthcare-associated infections was conducted within the European Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. METHODS. All patients hospitalized in all of the 21 acute care hospitals in Slovenia on the day of the survey in October 2011 were enrolled. RESULTS. Among 5,628 patients, 31.6% were operated during the month preceding the survey and 9.5% with implants during the year preceding the survey. On the day of the survey, 46.8% patients had a peripheral vascular catheter, 7.3% central vascular catheter, 16.2% urinary catheter and 3.0% were intubated. On the day of the survey, 3.8% of the patients had at least one healthcare-associated infection and additional 2.6% were still on treatment because of a healthcare-associated infection, resulting in the prevalence of healthcare-associated infections of 6.4%. The proportion of patients with at least one healthcare-associated infection was the highest in intensive care units (35.7%). Among 396 episodes of healthcare-associated infections, urinary tract infections were the most common (19.4%), followed by pneumonia (18.9%). CONCLUSIONS. Our results indicate that prevention and control of healthcare-associated infections is an important public health priority in the Slovenian acute care hospitals. As the estimated prevalence of healthcare-associated infections was unacceptably high in the intensive care units, the development of a national surveillance of healthcare-associated infections in the intensive care units and the intensification of their prevention and control are the most important priority.

IZHODIŠČA

Okužbe, povezane z zdravljenjem, in v okviru teh predvsem bolnišnične okužbe (BO), predstavljajo velik javnozdravstveni problem v Sloveniji in Evropi *(1, 2)*. Za poučeno preprečevanje in obvladovanje BO potrebujemo podatke epidemiološkega spremljanja BO.

Druga slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb (SNPRBO) je potekala v okviru vzpostavljanja slovenske nacionalne mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO) in v okviru evropske presečne raziskave okužb, povezanih z zdravljenjem, ter uporabe protimikrobnih zdravil v bolnišnicah za akutno oskrbo (angl. *Point prevalence survey of health-care-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals;* v nadaljevanju evropska raziskava). Protokol SNPRBO (verzija 1.0 z dne 15. 9. 2011) je bil usklajen s protokolom evropske raziskave (verzija 4.2), ki je bil pripravljen v Evropskem centru za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) v sodelovanju s predstavniki držav članic Evropske unije in še nekaterih in delno tudi s protokolom prve slovenske nacionalne presečne raziskave BO iz leta 2001 *(1)*.

S SNPRBO v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo smo želeli:

- oceniti skupno breme (prevalenco) vseh BO in posameznih vrst BO (glede značilnosti bolnikov, bolnišnic, vrste oddelkov in specialnosti zdravnikov);
- opisati mikroorganizme, ki povzročajo BO, in za nekatere bakterije oceniti delež odpornih proti določenim antibiotikom;
- opisati značilnosti bolnikov in njihovo izpostavljenost zunanjim dejavnikom tveganja (invazivnim postopkom) ter opredeliti dejavnike, povezane z BO;
- opisati uporabo protimikrobnih zdravil (glede učinkovin, indikacij in uporabe pri različnih okužbah);
- oceniti nekaj strukturnih in procesnih kazalnikov glede preprečevanja in obvladovanja BO na nivoju bolnišnic (npr. število medicinskih sester, ki se posvečajo

problemu BO, poraba alkoholnih razkužil za roke);
- oceniti delež bolnikov, ki so bili ob sprejemu kolonizirani z mikroorganizmi, odpornimi proti protimikrobnim zdravilom, delež bolnikov, ki so se med bolnišničnim zdravljenjem kolonizirali z mikroorganizmi, odpornimi proti protimikrobnim zdravilom, in delež bolnikov z okužbami z mikroorganizmi, odpornimi proti protimikrobnim zdravilom;
- posredovati rezultate tistim, ki jih potrebujejo na ravni bolnišnic in nacionalni ravni, z namenom prispevati k boljšemu zavedanju problema BO, opredelitvi bolnišničnih in nacionalnih problemov ter določanju prednosti pri preprečevanju in obvladovanju BO in
- v okviru vzpostavljanja MESBO prispevati k izboljšanju epidemiološkega spremljanja BO v slovenskih bolnišnicah s ponavljajočimi se standardiziranimi presečnimi raziskavami.

Dodaten cilj je bil posredovati zbrane podatke ECDC, da bi jih lahko analizirali skupaj s podatki, zbranimi v drugih evropskih državah, in objavili skupne rezultate evropske raziskave *(2)*.

V tem prispevku opisujemo značilnosti bolnikov in pogostost njihove izpostavljenosti operacijam in drugim invazivnim postopkom ter predstavljamo ocene prevalence vseh BO in posameznih vrst BO glede značilnosti bolnikov, bolnišnic in vrste oddelkov.

Rezultati glede mikroorganizmov, povzročiteljev BO, in odpornosti izbranih mikroorganizmov na nekatere antibiotike ter rezultati glede uporabe protimikrobnih zdravil so predstavljeni v posebnih prispevkih *(4, 5)*. V posebnem prispevku je predstavljena tudi informacija o razvoju MESBO *(3)*.

METODE

V presečno raziskavo smo vključili vse bolnike, ki so bili na izbrani dan v oktobru 2011 zdravljeni v vseh 21 slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo na vseh vrstah oddelkov, razen na oddelkih za dolgotrajno zdravstveno nego in oddelkih enodnevne in dnevne bolnišnice. Vključili smo sprejete do osme ure zjutraj na dan zbiranja podatkov na posameznem oddelku, ki v času zbiranja podatkov še niso bili odpuščeni z oddelka. Izključili smo bolnike v dnevni oskrbi, ambulantno dializirane bolnike, bolnike, ki so bili pregledani v specialističnih ambulantah ali ambulantah nujne medicinske pomoči, in osebe, ki so bile sprejete kot spremljevalci.

O vsakem bolniku smo zbrali podatke o spolu, starosti, datumu sprejema, resnosti bolezni po McCabeju, zunanjih dejavnikih tveganja, kirurških posegih v zadnjih 30 dneh oziroma v zadnjem letu pri vsadkih in izpostavljenosti invazivnim postopkom na dan raziskave (centralni in periferni žilni katetri, urinski katetri ter intubacija s predihavanjem ali brez), ter o prejemanju protimikrobnih zdravil in kolonizaciji oziroma okužbah z nekaterimi mikroorganizmi, ki so bili neobčutljivi na nekatere izbrane antibiotike *(5)*. BO so bile prepoznane na osnovi pregleda medicinske dokumentacije, posveta z osebjem na oddelku in kliničnega pregleda na dan raziskave. Uporabili smo standardne definicije BO za namene epidemiološkega spremljanja, ki jih je v sodelovanju s strokovnjaki iz vseh sodelujočih držav pripravil ECDC. Evidentirali smo vse vrste BO. Pri bolnikih z več sočasnimi BO smo evidentirali vse. Povzročitelje BO smo zabeležili, kadar je bil rezultat mikrobiološke preiskave na voljo na dan raziskave *(4)*. Pred računalniškim vnosom podatkov smo na Inštitutu za varovanje zdravja pregledali vse obrazce. Nedvoumne napake smo popravili. Po potrebi smo koordinatorje zbiranja podatkov v posameznih bolnišnicah zaprosili za manjkajoče podatke in preverili verodostojnost zabeleženih podatkov. Večino opisnih analiz smo izvedli s statističnim paketom Stata 11.1. K vzpostavljanju epidemiološkega spremljanja BO v okviru MESBO, katerega del so tudi ponavljajoče se presečne raziskave BO, smo pridobili soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (št.: 68/04/08).

REZULTATI

Vključili smo 5.628 bolnikov, ki so se na dan raziskave zdravili v vseh 21 slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Število bolnikov

iz posameznih bolnišnic se je gibalo od 11 do 1.742. Več kot polovica bolnikov (56,8 %) je bila iz treh največjih slovenskih bolnišnic s preko 650 posteljami in samo 12,4 % bolnikov iz manjših bolnišnic z manj kot 200 posteljami. Največ jih je bilo na internističnih in kirurških oddelkih (37,4 in 37,0 %), sledili so ginekološko-porodniški oddelki in pediatrični oddelki (9,9 in 6,7 %). 3,7 % bolnikov je bilo na enotah za intenzivno terapijo. Povprečen čas zdravljenja v bolnišnici do dneva raziskave je bil 11,4 dni.

Povprečna starost bolnikov je bila 54,8 let (mediana 60,6 let). Bilo je nekaj manj moških (47,8 %) kot žensk. Od 5.602 bolnikov (99,5 % vseh), za katere je bil opredeljen McCabejev indeks, jih je 5,1 % imelo hitro smrtno osnovno obolenje (naj ne bi preživeli enega leta) in 16,4 % smrtno osnovno obolenje (naj bi preživeli več kot eno leto, a ne več kot pet let).

V mesecu pred raziskavo je bilo operiranih 31,6 % bolnikov in 9,5 % bolnikom so v letu pred raziskavo z operacijo vstavili vsadek. Na dan raziskave je imelo 46,8 % bolnikov periferni žilni kateter, 7,3 % centralni žilni kateter, 16,2 % urinski kateter in 3,0 % je bilo intubiranih (s predihavanjem ali brez). Izpostavljenost invazivnim postopkom je bila najvišja v enotah za intenzivno terapijo.

Na dan raziskave je imelo najmanj eno BO 3,8 % bolnikov in dodatnih 2,6 % bolnikov je bilo na dan raziskave še vedno zdravljenih zaradi BO, kar pomeni prevalenco BO 6,4 %. V posameznih bolnišnicah se je ocena prevalence BO gibala od 0,0 do 8,5 % in je bila najvišja v velikih bolnišnicah s preko 650 posteljami (7,3 %) in najnižja v majhnih bolnišnicah z manj kot 200 posteljami (3,7 %).

Od 358 bolnikov z najmanj eno BO jih je velika večina (322) imela eno BO, 34 jih je imelo dve in dva bolnika tri, kar je bilo skupno 396 epizod BO. Najpogostejše BO so bile okužbe sečil (prevalenca 1,4 %) in pljučnice (prevalenca 1,3 %), sledile so okužbe kirurških ran (prevalenca 1,2 %). Delež bolnikov z najmanj eno BO je bil najvišji v enotah za intenzivno terapijo (35,7 %), sledili so kirurški oddelki (6,4 %) in internistični oddelki (5,9 %). Tabela 1 prikazuje število bolnikov z najmanj eno BO in prevalenco različnih vrst BO med bolniki, zdravljenimi na različnih

Tabela 1. *Število in prevalenca (%) bolnikov z različnimi vrstami okužb, povezanih z zdravljenjem, skupaj in glede različnih specialnosti, Druga slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb, 2011. N – število.*

Vrste bolnišničnih okužb	Intenzivna terapija		Interna medicina		Kirurgija		Gine-kologija/ porodništvo		Pediatrija		Drugo		Vsi	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Okužbe sečil	8	3,9 %	35	1,7 %	28	1,3 %	4	0,7 %	1	0,3 %	1	0,3 %	77	1,4 %
Pljučnice	30	14,5 %	25	1,2 %	19	0,9 %	0	0,0 %	1	0,3 %	0	0,0 %	75	1,3 %
Okužbe kirurške rane	9	4,3 %	5	0,2 %	48	2,3 %	3	0,5 %	0	0,0 %	1	0,3 %	66	1,2 %
Okužbe krvi	12	5,8 %	15	0,7 %	7	0,3 %	1	0,2 %	0	0,0 %	0	0,0 %	35	0,6 %
Okužbe, povezane z žilnimi katetri[a]	0	0,0 %	2	0,1 %	1	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	3	0,1 %
Ostale okužbe	29	14,0 %	54	2,6 %	44	2,1 %	4	0,7 %	7	1,9 %	2	0,7 %	140	2,5 %
Prevalenca epizod	88	42,5 %	136	6,5 %	147	7,1 %	12	2,2 %	9	2,4 %	4	1,3 %	396	7,0 %
Bolniki z najmanj 1 okužbo	74	35,7 %	125	5,9 %	134	6,4 %	12	2,2 %	9	2,4 %	4	1,3 %	358	6,4 %

[a] Okužbe, povezane z žilnimi katetri brez okužbe krvi.

vrstah oddelkov. Med 396 epizodami BO so bile najpogostejše okužbe sečil (19,4 %), sledile so pljučnice (18,9 %).

RAZPRAVA

Z raziskavo smo pridobili drugo nacionalno oceno prevalence izpostavljenosti bolnikov invazivnim posegom in prevalence bolnikov z najmanj eno BO v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo za leto 2011. Naši rezultati kažejo, da je prevalenca izpostavljenosti bolnikov invazivnim posegom visoka. Tudi delež bolnikov z najmanj eno BO na dan raziskave in tistih, ki so bili še vedno zdravljeni zaradi BO na dan raziskave, je relativno visok (6,4 %). To kaže, kako velik je javnozdravstveni problem BO. Delež bolnikov z BO na dan raziskave oziroma še vedno zdravljenih zaradi BO na dan raziskave je nesprejemljivo visok predvsem v enotah za intenzivno terapijo (35,7 %). Med prepoznanimi BO so bile najpogostejše okužbe sečil (19,4 %), pljučnice (18,9 %) in okužbe kirurške rane (16,7 %).

Ker smo leta 2011 uporabili drugačno definicijo BO in drugačne metode zbiranja podatkov kot v prvi slovenski nacionalni presečni raziskavi BO, izvedeni leta 2001, naša ocena prevalence BO ni neposredno primerljiva s takratno (4,6 %) *(1)*. Ker pa so bile podobne presečne raziskave BO v skladu s standardnim protokolom ECDC izvedene v letih 2011 in 2012 v številnih državah v Evropi in smo vsi uporabljali enotno ECDC-definicijo BO, so naši rezultati relativno dobro primerljivi z rezultati teh držav *(2)*. Vendar se moramo zavedati, da so kljub uporabi standardnega ECDC-protokola lahko bile med državami in med posameznimi bolnišnicami v posameznih državah razlike v občutljivosti in specifičnosti uporabljanih metod za prepoznavanje in beleženje BO.

V ECDC so ocenili, da je bila prevalenca bolnikov z najmanj eno BO na dan raziskave in tistih, ki so bili še vedno zdravljeni zaradi BO na dan raziskave, v Evropi 6,0 %. Ocene v posameznih državah so se gibale od 2,3 do 10,8 %. V Sloveniji smo ocenili precej višji delež bolnikov z BO na dan raziskave ali še vedno zdravljenih z antibiotiki na dan raziskave v enotah intenzivne terapije (35,7 %), kot je bil ocenjen ustrezni delež za Evropo (19,7 %). Sicer pa so bile tudi v Evropi kot celoti med prepoznanimi BO najpogostejše okužbe kirurške rane (19,6 %), pljučnice (19,4 %) in okužbe sečil (19,0 %).

ZAKLJUČKI

Naši rezultati so osnova za poučeno načrtovanje preprečevanja in obvladovanja BO v posameznih bolnišnicah in na nacionalnem nivoju. Kažejo, da je preprečevanje in obvladovanje BO tudi v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo zelo pomembna javnozdravstvena prednost. Ker je bil ocenjen delež bolnikov z BO nesprejemljivo visok predvsem v enotah za intenzivno terapijo, je vzpostavitev nacionalnega epidemiološkega spremljanja BO v enotah intenzivne terapije in njihovo preprečevanje in obvladovanje najpomembnejša prednost.

FINANCIRANJE

Koordinacijo izvedbe slovenske nacionalne presečne raziskave bolnišničnih okužb sta kot aplikativni raziskovalni projekt sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije in Ministrstvo za zdravje (L3-2345). Vse slovenske bolnišnice za akutno oskrbo so prostovoljno sodelovale pri zbiranju podatkov v okviru svoje redne dejavnosti epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb, ki je obvezno po Zakonu o nalezljivih boleznih (Ur. l. RS št. 33/2006) ter Pravilniku o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb (Ur. l. RS št. 74/99 in Ur. l. RS št. 10/11).

LITERATURA

1. Klavs I, Bufon Lužnik T, Škerl M, et al. Prevalance of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia-results of the first national survey, 2001. J Hosp Infect. 2003; 54 (2): 149–57.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 [citirano 2013 Oct 9]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf
3. Klavs I, Kolman J, Lejko-Zupanc T, et al. Razvoj slovenske nacionalne mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO). Med Razgl. 2013; 52 Suppl 6: 75–9.
4. Kolman J, Lejko Zupanc T, Kotnik-Kevorkijan B, et al. Prevalenca proti antibiotikom odpornih povzročiteljev bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Med Razgl. 2013; 52 Suppl 6: 23–8.
5. Lejko Zupanc T, Kolman J, Kotnik-Kevorkijan B, et al. Prevalenca uporabe protimikrobnih učinkovin v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Med Razgl. 2013; 52 Suppl 6: 17–21.

Tatjana Lejko Zupanc[1], Jana Kolman[2], Božena Kotnik - Kevorkijan[3], Irena Klavs[4], Aleš Korošec[5], Mojca Serdt[6], Mreža SNPRBO[7]

Prevalenca uporabe protimikrobnih učinkovin v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo

Prevalence of Antimicrobial Agents in Slovenian Acute Care Hospitals

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: protimikrobna zdravila, indikacije, kirurška profilaksa, prevalenca, presečna raziskava, Slovenija

IZHODIŠČA. Neprimerna uporaba protimikrobnih zdravil igra ključno vlogo pri razvoju večkratno odpornih bakterij, zato je razsodno predpisovanje protimikrobnih zdravil zelo pomembno. V Slovenski nacionalni presečni raziskavi bolnišničnih okužb, združeni z evropsko presečno raziskavo okužb, povezanih z zdravljenjem, in uporabe protimikrobnih zdravil v bolnišnicah za akutno oskrbo smo želeli oceniti prevalenco predpisovanja protimikrobnih zdravil za sistemsko rabo, indikacije za rabo in trajanje protimikrobne profilakse. METODE. Za vse bolnike, ki so bili na izbrani dan v oktobru 2011 hospitalizirani v 21 slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo, smo zbrali podatke o predpisanih antibiotikih. REZULTATI. Protimikrobna zdravila so bila predpisana pri 1761 od 5628 bolnikov (31,3 %). Povprečno število predpisanih protimikrobnih zdravil je bilo 1,28 na bolnika. Prevalenca rabe se je močno razlikovala po specialnostih. Najvišja je bila v intenzivni terapiji (77,3 %), najnižja pa v psihiatriji (2,1 %). Za zdravljenje je bilo predpisanih 76,7 % protimikrobnih zdravil, za kirurško profilakso pa 17 %. Kirurška profilaksa je v 55,6 % primerov trajala več kot en dan. Največ protimikrobnih zdravil je bilo predpisanih za zdravljenje okužb dihal (26,0 %), sledile so okužbe sečil (19,0 %), okužbe kože, mehkih tkiv, sklepov in kosti (18,0 %). Najpogosteje uporabljeni antibiotik je bil amoksicilin s klavulansko kislino. ZAKLJUČKI. Prevalenca rabe antibiotikov v slovenskih bolnišnicah je nižja od evropskega povprečja, višja pa je v enotah intenzivne terapije. Trajanje kirurške profilakse je predolgo v 55,6 % primerov.

[1] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

[2] Jana Kolman, dr. med., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[3] Mag. Božena Kotnik - Kevorkijan, dr. med., Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[4] Izr. prof. dr. Irena Klavs, dr. med., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[5] Aleš Korošec, univ. dipl. mikrobiol., Zdravstveno podatkovni center, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[6] Mojca Serdt, univ. dipl. mikrobiol., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[7] Mreža Slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb: Irena Klavs, Jana Kolman, Tatjana Lejko - Zupanc, Božena Kotnik - Kevorkijan, Aleš Korošec, Darja Lavtar, Mojca Serdt, Tanja Lužnik Bufon, Marjeta Škerl, Mateja Logar, Tatjana Mrvič, Tadeja Kotar, Mojca Dolinšek, Maja Šubelj, Viktorija Tomič, Andreja Pečnik, Irena Virant, Jana Čelhar, Lidija Pohar, Sara Habjan, Milena Kerin Povšič, Miriana Pucer - Kruljac, Mojca Savnik Iskra, Aleksandra Krznar, Gorazd Lešničar, Jerneja Fišer, Lea Knez, Helena Ribič, Vlasta Ekart Fakin, Emil Pal, Tatjana Remec, Irena Piltaver Vajdec, Katja Kalan Uštar.

ABSTRACT

KEY WORDS: antimicrobial drugs, indications, surgical prophylaxis, prevalence, cross-sectional study, Slovenia

BACKGROUNDS. Inappropriate use of antimicrobial drugs has an important role in the emergence of antimicrobial resistance; antimicrobial stewardship is therefore important. The assessment of prevalence, indications and structure of prescribed antimicrobials as well as the duration of antimicrobial prophylaxis in Slovenia was one of the key aims of the Second National Survey of Healthcare-associated Infections, which was combined with the European point prevalence survey on healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals. METHODS. We collected data on antimicrobial prescriptions in patients who were hospitalized in any of the 21 Slovenian hospitals for acute care on the chosen day in October 2011. RESULTS. Antimicrobial agents were prescribed to 1,761 of 5,628 patients (31.3%). Mean number of prescribed drugs was 1.28 per patient. There were significant differences in prevalence of prescribing between various specialities. The highest prevalence was in intensive care units (77.3%) and lowest in psychiatric departments (2.1%). Antimicrobials were prescribed for treatment in 76.7% and for prophylaxis in 17.0% of the cases. In 55.6% of the cases, surgical prophylaxis lasted more than one day. Antimicrobials were most commonly prescribed for respiratory tract infections (26.0%), followed by urinary tract infections (19.0%) and skin, soft tissue, bone and joint infections (18.0%). The most frequently used antibiotic was amoxicillin with clavulanic acid. CONCLUSIONS. Prevalence of antimicrobial prescribing in Slovenian hospitals is below European average but higher than that in intensive care units. The duration of antimicrobial prohylaxis is too long in 55.6% of the cases and is similar to European hospitals.

IZHODIŠČA

Bolnišnične okužbe (BO) predstavljajo velik javnozdravstveni problem v Sloveniji in Evropi *(1, 2)*. Prekomerna uporaba protimikrobnih zdravil (PZ) lahko pomembno vpliva na nastanek bakterijske odpornosti. Pomembno je poznati tako pogostnost rabe kot tudi vzroke za predpisovanje in strukturo najpogosteje predpisanih antibiotikov. Pomemben vidik racionalne rabe PZ predstavlja tudi ustrezno predpisovanje zdravil za kirurško profilakso.

Druga Slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb (SNPRBO) je potekala v okviru vzpostavljanja slovenske nacionalne Mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO) in v okviru evropske presečne raziskave okužb, povezanih z zdravljenjem, in uporabe PZ v bolnišnicah za akutno oskrbo, ki jo je koordiniral Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) *(3, 4)*.

V tem prispevku ocenjujemo prevalenco predpisovanja PZ med bolniki v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo, indikacije za predpisovanje in strukturo najpogosteje predpisanih antibiotikov. Podrobni cilji raziskave in tudi rezultati prevalence bolnišničnih okužb so opisani v posebnem prispevku *(4)*.

METODE

V presečno raziskavo bolnišničnih okužb smo vključili vse bolnike, ki so bili na izbrani dan v oktobru 2011 hospitalizirani v vseh 21 slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Za vsakega vključenega bolnika smo zbrali podatke o predpisanih PZ za sistemsko rabo. V analizo smo vključili porabo antibiotikov (J01 po klasifikaciji *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* - ATC) in antimikotikov (J02), vključno s protiglivičnimi zdravili za kožne bolezni (terbinafin), rifampicinom, ki spada v skupino protituberkuloznih zdravil (J04AB02),

in peroralnim metronidazolom (P01AB02) po klasifikaciji ATC do nivoja 4 in 5 *(5)*. Podatkov o protivirusnih zdravilih nismo beležili. Zbirali smo podatke o vrsti predpisanega PZ, načinu aplikacije zdravila, razlogu za predpisovanje (zdravljenje, profilaksa), indikacijah (doma pridobljena okužba, bolnišnična okužba) in za kakšno vrsto okužbe je zdravnik predpisal zdravilo. Pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli za kirurško profilakso, smo beležili trajanje profilakse (en odmerek, en dan ali več kot en dan) za predpisano zdravilo. Metodologija presečne raziskave v celoti je pregledno opisana v posebnem prispevku *(4)*.

REZULTATI

PZ so bila predpisana pri 1761 od 5628 bolnikov (31,3 %) (tabela 1).

Tabela 1. *Prevalenca predpisanih protimikrobnih zdravil – slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb 2011 (10). PZ – protimikrobno zdravilo, % – delež, izražen v odstotkih.*

število bolnikov s predpisanim PZ	1761
prevalenca rabe PZ [%]	31,3
število predpisanih PZ	2247
število PZ na bolnika	1,28

Prevalenca rabe se je močno razlikovala po specialnostih: najvišja je bila v intenzivni terapiji (77,3 %), najnižja pa v psihiatriji (2,1 %) (tabela 2).

Tabela 2. *Prevalenca rabe protimikrobnih zdravil po specialnostih – slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb (10). PZ – protimikrobno zdravilo, % – delež, izražen v odstotkih.*

Specialnost	Št. bolnikov	Delež bolnikov [%]	Št. bolnikov s PZ	Prevalenca [%]
Kirurgija	2103	37,4	666	31,7
Medicina	2023	35,9	701	34,7
Pediatrija	563	10,0	114	20,2
intenzivna terapija	207	3,7	160	77,3
porodništvo in ginekologija	513	9,1	95	18,5
vse specialnosti	5628	100	1761	31,3

Indikacije za protimikrobno zdravljenje prikazujemo v tabeli 3. Za zdravljenje je bilo predpisanih 76,7 % PZ, za kirurško profilakso pa 17,0 %. 55,6 % bolnikov je kirurško profilakso prejemalo več kot en dan.

Tabela 3. *Indikacije za protimikrobno zdravljenje – slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb 2011 (10). PZ – protimikrobno zdravilo, DSO – dom starejših občanov, % – delež, izražen v odstotkih.*

Indikacije	Število bolnikov	Prevalenca indikacije	Število PZ	Relativni delež PZ [%]
zdravljenje	1337	23,8	1723	76,7
doma pridobljene okužbe	932	16,6	1178	52,4
bolnišnična okužba	361	6,4	483	21,5
DSO/kronična nega	56	1,0	63	2,8
kirurška profilaksa	327	5,8	381	17,0
enkratni odmerek	103	1,8	110	4,9
en dan	43	0,8	48	2,1
več kot en dan	182	3,2	223	9,9
profilaksa	105	1,9	128	5,7
druga indikacija	3	0,1	3	0,1
neznano	15	0,3	16	0,7

Največ PZ je bilo predpisanih za zdravljenje okužb dihal (26,0 %), sledile so okužbe sečil (19,0 %), okužbe kože, mehkih tkiv, sklepov in kosti (18,0 %). Najpogosteje uporabljeni antibiotik je bil amoksicilin s klavulansko kislino, sledili so ciprofloksacin, cefazolin, parenteralni metronidazol, gentamicin, ceftriakson, piperacilin s tazobaktamom, cefuroksim, klindamicin in trimetoprim sulfametoksazol.

RAZPRAVLJANJE

Z nacionalno presečno raziskavo smo pridobili oceno o pogostosti predpisovanja PZ v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo pa tudi o razlogih za predpisovanje in o strukturi predpisovanja. Naši rezultati kažejo, da so bili antibiotiki predpisani pri 31,3 % bolnikov, kar je nižje kot povprečje v metodološko primerljivi presečni raziskavi v Evropi, ki jo je koordiniral ECDC (35,0 %) *(2)*. Prevalenca 35,0 % na evropskem nivoju je bila podobna kot v pilotni raziskavi leta 2010 *(6)*. Ta prevalenca je nekoliko višja kot v dosedanjih raziskavah mreže *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net), ki pa niso predstavljale reprezentativnega vzorca v posameznih državah *(7-9)*.

Postavlja se vprašanje, kakšna je korelacija med točkovnimi presečnimi raziskavami in stalnim nadzorom nad porabo antibiotikov. V dosedanjih raziskavah se je izkazalo, da je korelacija zanesljiva, če porabo izrazimo kot določeno dnevno dozo na 1000 bolniško oskrbnih dni, ne pa, če rezultate izrazimo na 1000 prebivalcev *(2)*.

Naši rezultati odstopajo pri rabi antibiotikov v enotah intenzivne terapije, kjer je bila prevalenca predpisanih PZ v evropski raziskavi 56,5 % za vse enote in 70,3 % za kirurške enote, medtem ko je bila v Sloveniji prevalenca 77,3 %. Na to je nedvomno vplivala tudi prevalenca BO v naših intenzivnih enotah, ki je bila višja od prevalence v nekaterih drugih državah *(4)*.

Delež bolnikov, ki so kirurško profilakso prejemali več kot en dan, je bil v evropskih državah 59 %, kar je nekoliko več kot v Sloveniji. Delež tako predpisane kirurške profilakse se je v primerjavi s predhodnimi raziskavami v Sloveniji pomembno znižal (leta 2009 je znašal 69 %), vendar je ta delež tudi pri nas še vedno previsok *(7)*.

ZAKLJUČKI

Podatki glede predpisovanja PZ kažejo, da je predpisovanje protimikrobnih zdravil v

slovenskih bolnišnicah nekoliko pod evropskim povprečjem, izstopa pa visok delež bolnikov s predpisanimi PZ v enotah intenzivne terapije. Najpogostejše okužbe, zaradi katerih so naši bolniki prejeli antibiotike, so bile okužbe dihal, najpogosteje predpisani antibiotik pa amoksicilin s klavulansko kislino.

Prikazani delni rezultati druge Slovenske presečne raziskave bolnišničnih okužb kažejo na problematiko predpisovanja antibiotikov v enotah intenzivne terapije, preveliko predpisovanje karbapenemov in predolgo trajanje kirurške profilakse. To pa so torej področja, kamor je treba usmeriti aktivnosti za izboljšanje preudarne rabe antibiotikov.

FINANCIRANJE

Koordinacijo izvedbe Slovenske nacionalne presečne raziskave bolnišničnih okužb sta kot aplikativni raziskovalni projekt sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije in Ministrstvo za zdravje (L3-2345). Vse slovenske bolnišnice za akutno oskrbo so prostovoljno sodelovale pri zbiranju podatkov v okviru svoje redne dejavnosti epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb, ki je obvezno po Zakonu o nalezljivih boleznih (Uradni list RS št. 33/2006) ter Pravilniku o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb (Uradni list RS št. 74/99 in Uradni list RS št. 10/11).

LITERATURA

1. Klavs I, Bufon Lužnik T, Škerl M, et al. Prevalance of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia-results of the first national survey, 2001. J Hosp Infect. 2003; 54 (2): 149-57.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals [internet]. Stockholm: ECDC; 2013 [citirano 2013 Okt 11]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf
3. Klavs I, Kolman J, Lejko-Zupanc T, et al. Razvoj slovenske nacionalne mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO). Med Razgl. V tisku 2013.
4. Klavs I, Kolman J, Lejko-Zupanc T, et al. Prevalenca bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Med Razgl. V tisku 2013.
5. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment [internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2012 [citirano 2013 Okt 11]. Dosegljivo na: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
6. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. Euro Surveill [internet]. 2012 [citirano 2013 Okt 11]; 17 (46): Članek 20316 [približno 18 strani]. Dostopno na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20316
7. Rožič M, Čižman M. Točkovno prevalenčne raziskave predpisovanja promikrobnega zdravljenja. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij; 2011 Apr 1-2; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF LJ; 2011. p. 73-86.
8. Ansari F, Erntell M, Goossens H, et al. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. Clin Infect Dis. 2009; 49 (10): 1496-504.
9. Vander Stichele R, Elseviers M, Ferech M, et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: Results of the ESAC retrospective data collection (1997-2002). J Antimicrob Chemother. 2006; 58 (1): 159-67.
10. MESBO: slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb [internet]. Ljubljana: Mreža za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb; 2011 [citirano 2013 Okt 11]. Dosegljivo na: http://www.snprbo.si/

Jana Kolman[1], Tatjana Lejko - Zupanc[2], Božena Kotnik - Kevorkijan[3], Irena Klavs[4], Aleš Korošec[5], Mojca Serdt[6], Mreža SNPRBO[7]

Prevalenca proti antibiotikom odpornih povzročiteljev bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo

Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens of Healthcare-Associated Infections in Slovenian Hospitals for Acute Care

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, povezane z zdravljenjem, povzročitelji, odpornost bakterij proti antibiotikom, prevalenca, presečna raziskava, Slovenija

Izhodišča. Poznavanje bolnišničnih okužb, povzročiteljev in bakterijske odpornosti je pomembna in prednostna javnozdravstvena naloga evropskih držav. V drugi Slovenski nacionalni presečni raziskavi bolnišničnih okužb, združeni z evropsko presečno raziskavo okužb, povezanih z zdravljenjem, in uporabe protimikrobnih zdravil v bolnišnicah za akutno oskrbo smo želeli oceniti breme le-tega pri nas. Metode. Za vsako opredeljeno bolnišnično okužbo pri bolnikih, ki so bili na izbrani dan v oktobru 2011 zdravljeni v vseh 21 slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo, smo zbirali podatke o povzročiteljih in epidemiološko pomembnih označevalcih odpornosti bakterij proti antibiotikom. Rezultati. Polovica od vseh 312 znanih mikroorganizmov, povezanih z bolnišničnimi okužbami, je bilo iz vrst *Escherichia coli* (17,0 %), enterokoki (11,2 %), *Klebsiella* spp. (11,2 %) in *Pseudomonas aeruginosa* (10,6 %). *Klebsiella* spp. in *P. aeruginosa* so bili s po 20,7 % najpogostejši povzročitelji pljučnic in ostalih okužb spodnjih dihal. Okužbe sečil je z 38,5 % najpogosteje povzročila *E. coli*. Odpornost proti cefalosporinom tretje generacije je bila najvišja pri vrstah *Klebsiella* spp. (52,9 % odpornih). Proti karbapenemom je bilo odpornih 41,9 % izolatov *P. aeruginosa* in eden od skupaj petih testiranih *Acinetobacter baumannii*. Med izolati *S. aureus* so bili štirje (16,7 %) odporni

[1] Jana Kolman, dr. med., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana; Jana.Kolman@ivz-rs.si

[2] Doc. dr. Tatjana Lejko - Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[3] Mag. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med., Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[4] Izr. prof. dr. Irena Klavs, dr. med., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

[5] Aleš Korošec, univ. dipl. mikrobiol., Zdravstveno podatkovni center, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

[6] Mojca Serdt, univ. dipl. mikrobiol., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

[7] Mreža SNPRBO: Irena Klavs, Jana Kolman, Tatjana Lejko Zupanc, Božena Kotnik Kevorkijan, Aleš Korošec, Darja Lavtar, Mojca Serdt, Tanja Lužnik Bufon, Marjeta Škerl, Mateja Logar, Tatjana Mrvič, Tadeja Kotar, Mojca Dolinšek, Maja Šubelj, Viktorija Tomič, Andreja Pečnik, Irena Virant, Jana Čelhar, Lidija Pohar, Sara Habjan, Milena Kerin Povšič, Miriana Pucer - Kruljac, Mojca Savnik Iskra, Aleksandra Krznar, Gorazd Lešničar, Jerneja Fišer, Lea Knez, Helena Ribič, Vlasta Ekart Fakin, Emil Pal, Tatjana Remec, Irena Piltaver Vajdec, Katja Kalan Uštar.

proti meticilinu. Med testiranimi enterokoki ni bilo nobenega proti vankomicinu odpornega izolata. Zaključki. Glede na rezultate ocenjujemo, da je bila prevalenca okužb z enterobakterijami, odpornimi proti cefalosporinom tretje generacije, in *P. aeruginosa*, odpornim proti karbapenemom, v nekaterih slovenskih bolnišnicah relativno visoka. Aktivnosti, usmerjene v preprečevanje in obvladovanje teh okužb, je treba smiselno združiti z ukrepi racionalne rabe antibiotikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: healthcare-associated infections, pathogens, antimicrobial resistance, prevalence, cross-sectional study, Slovenia

BACKGROUNDS. Knowledge of hospital-acquired infections, pathogens and bacterial resistance is a major public health priority for the European countries. Assessing the burden of nosocomial infections in Slovenia was the key aim of the second National Survey of Healthcare-associated Infections, which was combined with the European point prevalence survey on healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals. METHODS. We collected data on pathogens and epidemiologically relevant markers of bacterial resistance to antibiotics for each identified healthcare-associated infection in patients who were hospitalized in any of the 21 Slovenian hospitals for acute care on the chosen day in October 2011. RESULTS. Half of all the 312 microorganisms associated with nosocomial infections were *Escherichia coli* (17.0%), enterococci (11.2%), *Klebsiella* spp. (11.2%) and *Pseudomonas aeruginosa* (10.6%). *Klebsiella* spp. and *P. aeruginosa* were at 20.7% each the most common cause of pneumonia and other lower respiratory tract infections, whereas *E. coli* with 38.5% was the main cause of urinary tract infections. Resistance to third-generation cephalosporins was the highest in *Klebsiella* spp. (52.9% resistant). Of all *P. aeruginosa* isolates tested, 41.9% were resistant to carbapenems, as was one out of the five tested *Acinetobacter baumannii*. Among the isolates of *S. aureus*, four (16.7%) were resistant to methicillin. Among the tested enterococci there were no vancomycin-resistant isolates. CONCLUSIONS. Based on these results we estimate that the prevalence of *Enterobacteriaceae* resistant to third-generation cephalosporins and *P. aeruginosa* resistant to carbapenems was relatively high in some Slovenian hospitals. Activities aimed at the prevention and control of these infections should be sensibly combined with rational use of antibiotics.

IZHODIŠČA

Bolnišnične okužbe (BO), ki so pomemben del okužb, povezanih z zdravljenjem, predstavljajo velik javnozdravstveni problem v Sloveniji in Evropi *(1, 2)*. Druga Slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb (SNPRBO) je potekala v okviru vzpostavljanja slovenske nacionalne mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO) in v okviru evropske presečne raziskave okužb, povezanih z zdravljenjem, in uporabe protimikrobnih zdravil v bolnišnicah za akutno oskrbo, ki jo je koordiniral Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) *(2, 3)*.

Epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb, njihovih povzročiteljev in odpornosti le-teh proti zdravilom je nujno za načrtovanje ukrepov v bolnišnicah in za širše javnozdravstvene aktivnosti. Bolnišnične okužbe s proti meticilinu odpornimi sevi bakterije *Staphylococcus aureus* (angl. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), s proti cefalosporinom tretje generacije odpornimi enterobakterijami, s proti karbapenemom

odpornimi sevi *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter* spp. in s proti glikopeptidom odpornimi enterokoki predstavljajo velike izzive tako glede zdravljenja, preprečevanja širjenja in obvladovanja pojavljanja le-teh.

V tem prispevku ocenjujemo pogostost pojavljanja posameznih povzročiteljev bolnišničnih okužb med bolniki v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo in deleže nekaterih epidemiološko pomembnih izbranih odpornih bakterijskih vrst med njimi. Podrobni cilji raziskave, kot tudi rezultati prevalence bolnišničnih okužb, so opisani v posebnem prispevku *(3)*.

METODE

V presečno raziskavo bolnišničnih okužb smo vključili vse bolnike, ki so bili na izbrani dan v oktobru 2011 zdravljeni v vseh 21 slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Za vsako opredeljeno bolnišnično okužbo so se zbirali podatki o povzročiteljih (do največ trije mikroorganizmi za posamezno okužbo) in odpornosti določenih bakterij proti antibiotikom, na podlagi mikrobioloških izvidov. Mikrobiološka laboratorijska diagnostika se je predvidoma opravljala v skladu s standardi stroke v vseh laboratorijih za medicinsko mikrobiologijo v Sloveniji, ki opravljajo preiskave za bolnišnice. Tudi določanje občutljivosti bakterij za antibiotike je povsod potekalo v skladu s smernicami ameriške organizacije *Clinical and Laboratory Standards Institute* in tako ni bilo pričakovati večjih odstopanj v rezultatih med laboratoriji *(4)*.

Za bolnišnične okužbe z znanimi bakterijskimi povzročitelji se je spremljala odpornost le proti določenim epidemiološko pomembnim bakterijskim vrstam in le proti določenim antibiotikom. Pri izbranih vrstah enterobakterij - *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., in ne pri ostalih vrstah, se je spremljala odpornost (tudi intermediarna) proti cefalosporinom tretje generacije (cefotaksimu, ceftriaksonu in ceftazidimu) in karbapenemom (imipenemu, meropenemu, doripenemu in ne tudi ertapenemu). Odpornost proti omenjenim karbapenemom se je spremljala tudi pri bakterijah *P. aeruginosa* in *Acinetobacter* spp. Pri bakteriji *S. aureus* se je spremljala odpornost proti oksacilinu oziroma opredelitev MRSA, pri vrstah *Enterococcus faecalis* in *E. faecium* pa odpornost proti glikopeptidom (vankomicinu, teikoplaninu) oziroma opredelitev proti vankomicinu/glikopeptidom odpornih enterokokov (angl. *Vancomycin-resistant enterococci*, VRE). Metodologija presečne raziskave je povzeta v posebnem prispevku *(3)*.

REZULTATI

Med skupaj 396 bolnišničnimi okužbami so bili povzročitelji na dan raziskave znani pri 220 (55,6 %) bolnišničnih okužb. Pri 22,2 % mikrobiološka diagnostika ni bila izvedena in pri ostalih 22,2 % bolnišničnih okužb izvida še ni bilo, je manjkal, ni bilo rasti ali identifikacija ni bila zaključena. Med vsemi 312 znanimi povzročitelji bolnišničnih okužb je bilo 90,0 % bakterij, med katerimi so prevladovale enterobakterije, 9,0 % gliv in 1,0 % virusov (tabela 1).

Po deset ali več posameznih izolatov je bilo iz vrst *E. coli* (17,0 %), *Enterococci* (11,2 %), *Klebsiella* spp. (11,2 %), *P. aeruginosa* (10,6 %), *S. aureus* (7,7 %), *Enterobacter cloacae* (5,8 %), *Candida albicans* (5,1 %), *S. epidermidis* (3,8 %) in *Proteus mirabilis* (3,5 %). Po šest izolatov je bilo iz vrst *Serratia marcescens*, poleg *E. faecium* in *Klebsiella oxytoca*, ki so bili že prišteti enterokokom in vrstam *Klebsiella* spp. Po pet primerov BO je bilo povzročenih z vrstami *Stenotrophomonas maltophilia*, *A. baumannii* in *C. glabrata*. Ostali mikroorganizmi so se pojavljali redkeje ali le posamič.

Bakterijske vrste *Klebsiella* spp. in *P. aeruginosa* so bile s po 20,7 % najpogostejši povzročitelji pljučnic in ostalih okužb spodnjih dihal. Pri okužbah kirurške rane so bili najpogosteje določeni enterokoki (23,2 %), pri okužbah sečil *E. coli* (38,5 %). Pri okužbah krvi so bili z 21,1 % najpogosteje dokazani glede koagulaze negativni stafilokoki in *E. coli* ter glive *Candida* spp. z enakima deležema, 15,8 %.

Med 24 bolnišničnimi okužbami z bakterijo *S. aureus* so bile štiri (16,7 %) povzročene z MRSA. Enterobakterije so bile v 25,0 % odporne proti cefalosporinom tretje generacije, najpogosteje *Klebsiella* spp.

Tabela 1. *Število in deleži različnih skupin mikroorganizmov, povzročiteljev bolnišničnih okužb, druga Slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb (SNPRBO), 2011.*

skupina mikroorganizmov	število	%
enterobakterije	135	43,3
po Gramu negativni bacili, ne enterobakterije	48	15,4
po Gramu pozitivni koki	88	28,2
po Gramu negativni koki	2	0,6
po Gramu pozitivni bacili	4	1,3
anaerobi	4	1,3
glive	28	9,0
virusi	3	1,0
skupaj	312	100

(52,9 %), *Enterobacter* spp. (27,3 %) in *E. coli* (14,0 %). S proti karbapenemom odpornimi vrstami je bilo povzročenih 41,9 % okužb s *P. aeruginosa* in 20 % okužb z *A. baumannii*. V nobeni bolnišnici med povzročitelji bolnišničnih okužb v tem času ni bilo VRE (*E. faecalis* ali *E. faecium*) in tudi ne proti karbapenemom odpornih enterobakterij, zato niso posebej prikazane v tabeli (tabela 2).

Tabela 2. *Število določenih bakterijskih vrst, vseh in testiranih ter število in deleži odpornih proti izbranim vrstam antibiotikov med povzročitelji bolnišničnih okužb, druga Slovenska nacionalna presečna raziskava bolnišničnih okužb (SNPRBO), 2011. % R – odstotek odpornih (pri Staphylococcus aureus in enterokokih le odporni, pri ostalih vključeni tudi intermediarni); C3 – cefalosporini tretje generacije (cefotaksim, ceftriakson, ceftazidim); / – ni prikazano, če je manj kot deset izolatov.*

vrsta odpornosti in bakterijska vrsta	število vseh	število testiranih	število odpornih	% R od testiranih
odpornost proti meticilinu (oksacilinu)				
Staphylococcus aureus	24	24	4	16,7
odpornost proti glikopeptidoma				
enterokoki	35	31	0	0,0
odpornost proti C3				
Klebsiella spp.	35	34	18	52,9
Enterobacter spp.	22	22	6	27,3
Escherichia coli	53	50	7	14,0
Proteus spp.	14	13	1	7,7
odpornost proti karbapenemom[b]				
Pseudomonas aeruginosa	33	31	13	41,9
Acinetobacter baumannii	5	5	1	/

[a] vankomicin, teikoplanin

[b] imipenem, meropenem, doripenem in ne ertapenem

Med omenjenimi odpornimi bakterijami so bili izolati MRSA določeni v treh bolnišnicah, proti cefalosporinom tretje generacije odporne enterobakterije v osmih in proti karbapenemom odporna bakterija *P. aeruginosa* v petih bolnišnicah za akutno oskrbo v Sloveniji.

RAZPRAVLJANJE

S SNPRBO smo pridobili dragoceno oceno o pogostosti in vrstah bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo *(4)*. Naši rezultati kažejo, da so bili med znanimi povzročitelji BO prevladujoče enterobakterije (43,3 %) z najpogosteje osamljeno bakterijo *E. coli*, ki je bila tudi najpogosteje prisotna povzročiteljica BO v metodološko primerljivi presečni raziskavi v Evropi, ki jo je koordiniral ECDC *(2)*.

Druga najpogostejša povzročiteljica BO pri nas je bila *Klebsiella* spp. (11,2 %), po oceni ECDC pa je bila z 12,3 % na drugem mestu bakterija *S. aureus*, ki se je pri nas pojavljala v 7,7 %. Tudi delež MRSA je bil pri nas bistveno nižji (16,4 %) v primerjavi z ECDC-oceno za Evropo, kjer je bilo med vsem izolati bakterije *S. aureus* kar 41,2 % proti meticilinu odpornih *(2)*. *S. aureus* je bila najpogosteje osamljena bakterijska vrsta v prvi slovenski presečni raziskavi, izvedeni leta 2001, in takrat je bila MRSA osamljena v 12 od 19 primerov okužb s *S. aureus* kot edinim povzročiteljem *(1)*.

Več kot polovica *Klebsiella* spp. je bilo odpornih proti cefalosporinom tretje generacije tako v naši raziskavi kot po oceni ECDC (53,0 % odpornih). Ti rezultati niso spodbudni in lahko kažejo na posledično večjo rabo karbapenemov ter na porast proti tem antibiotikom odpornih bakterijskih vrst. V Sloveniji je bilo kar 41,9 % sevov *P. aeruginosa* odpornih proti karbapenemom, medtem ko je bil delež takih po oceni ECDC manjši (31,8 %), za razliko od bakterijske vrste *A. baumannii*, pri kateri je bilo po oceni za Evropo kar 81,2 % vseh testiranih odpornih proti karbapenemom, pri nas pa eden od skupaj petih izolatov *(2)*.

Dobro je, da v času naše raziskave med povzročitelji BO v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo nismo odkrili nobenih VRE (*E. faecalis* ali *E. faecium*) in nobene enterobakterije, odporne proti karbapenemom.

ZAKLJUČEK

Pojavljanje posameznih povzročiteljev se z leti lahko spreminja. V letu 2001 relativno pogosta MRSA je bila v letu 2011 redkejša. Dobro vzpostavljen sistem epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb je ključnega pomena za učinkovito načrtovanje ukrepov preprečevanja in obvladovanja okužb.

Prikazani delni rezultati druge slovenske presečne raziskave bolnišničnih okužb kažejo na prevladujoče mesto po Gramu negativnih bakterij kot povzročiteljev bolnišničnih okužb in z njimi povezan relativno visok delež odpornih proti cefalosporinom tretje generacije med enterobakterijami in proti karbapenemom pri *P. aeruginosa*. Aktivnosti preprečevanja in obvladovanja le-teh je treba načrtovati skladno z ukrepi preudarne rabe antibiotikov.

FINANCIRANJE

Koordinacijo izvedbe Slovenske nacionalne presečne raziskave bolnišničnih okužb sta kot aplikativni raziskovalni projekt sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije in Ministrstvo za zdravje (L3-2345). Vse slovenske bolnišnice za akutno oskrbo so prostovoljno sodelovale pri zbiranju podatkov v okviru svoje redne dejavnosti epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb, ki je obvezno po Zakonu o nalezljivih boleznih (Uradni list RS št. 33/2006) ter Pravilniku o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb (Uradni list RS št. 74/99 in Uradni list RS št. 10/11).

LITERATURA

1. Klavs I, Bufon Lužnik T, Škerl M, et al. Prevalance of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia-results of the first national survey, 2001. J Hosp Infect. 2003; 54 (2): 149–57.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 [Citirano 2013 Okt 11]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf
3. Klavs I, Kolman J, Lejko - Zupanc T, et al. Razvoj slovenske nacionalne mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO). Med Razgl. 2013; 52 Suppl 6: 75–79.
4. Klavs I, Kolman J, Lejko - Zupanc T, et al. Prevalenca bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Med Razgl. 2013; 52 Suppl 6: 11–16.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-first Informational supplement. Wayne, (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.

Viktorija Tomič[1]

Vloga in delo Nacionalne komisije za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb

Role and Activities of the National Committee for Infection Control and Prevention

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnišnične okužbe, preprečevanje, Nacionalna komisija za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb

Preprečevanje bolnišničnih okužb oz. okužb, povezanih z zdravstvom, je danes v središču skrbi za bolnikovo varnost in eden najpomembnejših kazalcev kakovosti zdravstvene oskrbe. Pri poenotenju naporov in delovanja na tem področju ter pri iskanju strokovnih rešitev za vedno nove nevarnosti, ki ogrožajo bolnike, ima pomembno vlogo Nacionalna komisija za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, ki je bila ustanovljena pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije leta 2003.

ABSTRACT

KEY WORDS: nosocomial infections, prevention, National Committee for Infection Control and Prevention

Nosocomial infection prevention or more precisely healthcare-associated infection prevention is a focal point of our care for patients' safety and it is one of the most important quality of care indicators. The National Committee for Infection Control and Prevention, established by the Ministry of Health of Republic of Slovenia, has an important role in unifying the efforts and activities in this field as well as in finding expert solutions for new challenges threatening the safety of the patients.

[1] Doc. dr. Viktorija Tomič, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; Nacionalna komisija za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Ministrstvo za zdravje, Štefanova ulica 5, 1000 Ljubljana; viktorija.tomic@klinika-golnik.si

UVOD

Preprečevanje okužb in s tem povezana priporočila zasledimo že zelo zgodaj v razvoju medicinske znanosti. Zgodnja priporočila so bila plod opazovanj in izkušenj in niso bila podprta z raziskavami, ki so postale nuja pri ustvarjanju priporočil v zadnjem stoletju. V sodobnem zdravstvu smo morali razviti obsežen sistem za preprečevanje okužb, da bi preprečili njihov nastanek pri izvedbi sodobnih diagnostičnih, terapevtskih in negovalnih postopkov, med katerimi so številni invazivni. Preprečevanje okužb, povezanih z zdravstvom, je danes v središču dejavnosti za bolnikovo varnost. Obenem je postalo preprečevanje okužb, povezanih z zdravstvom, eden najpomembnejših pokazateljev kakovosti zdravstvene oskrbe v zdravstvenih ustanovah. Obsežen projekt Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), ki je zaživel v tem desetletju, je namenjen izboljšanju varnosti bolnikov, pomemben del pa predstavljajo raziskave, opazovanja in izdajanje priporočil za preprečevanje različnih vrst okužb, povezanih z zdravstvom.

Ob koncu preteklega stoletja smo v Sloveniji dobili Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb, ki je bil v dopolnjeni obliki objavljen februarja 2011 *(1, 2)*. Poleg tega pravilnika posegata na področje obvladovanja bolnišničnih okužb tudi Zakon o nalezljivih boleznih in Pravilnik o strokovnem nadzoru izvajanja programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb *(3, 4)*. V tem času še nismo imeli strokovne skupine na nacionalnem nivoju, ki bi povezovala bolnišnične komisije za preprečevanje okužb, nudila strokovno pomoč in skrbela za odgovore na nove izzive. Pri Ministrstvu za zdravje (MZ) je bila leta 2003 ustanovljena Nacionalna komisija za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb (NAKOBO). Po izteku mandata članov je bila zasedba NAKOBO delno spremenjena leta 2009. Takrat so bile komisiji zaupane naslednje naloge:

- Povezuje delo komisij za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb v zdravstvenih zavodih in pripravlja navodila strokovnim direktorjem in vodjem komisij za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb.
- Preverja izpolnjevanje zahtev iz Pravilnika o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Ministrstvu predlaga člane komisije za nadzor glede na 16. člen pravilnika. V zavodih, če je potrebno, tudi svetuje glede izvajanja ukrepov za izboljšanje stanja na področju bolnišničnih okužb. O izsledkih pošlje poročilo z nasveti in zahtevo po izvajanju ukrepov zdravstvenemu zavodu, Razširjenemu strokovnemu kolegiju (RSK) za infektologijo in MZ. V primeru, da so potrebni ukrepi, komisija zahteva od zavoda poročilo o njihovem izvajanju in po potrebi zavod ponovno obišče.
- Skupaj z RSK za infektologijo koordinira pripravo nacionalnih smernic za antibiotično zdravljenje doma pridobljenih okužb in bolnišnično pridobljenih okužb.
- Pripravi predlog ustreznih kazalnikov kakovosti dela na področju preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb, ki naj se vključijo v nabor kazalcev kakovosti delovanja bolnišnice in informacijskega sistema bolnišnice.
- Organizira izobraževanja in zahteva izvajanje izobraževanja v zavodih.
- Predlaga ministrstvu s pomočjo RSK za infektologijo uvedbo učnih vsebin in vsebine s področja preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb v dodiplomski študij zdravstvenih smeri in srednjih zdravstvenih šol.
- Objavi smernice za obvladovanje in preprečevanje okužb, ki so povezane z zdravstvom oz. zdravstveno oskrbo v elektronski obliki na spletni strani ministrstva.
- Povezuje se z domačimi, tujimi in mednarodnimi institucijami in posamezniki v smislu izboljšanja kakovosti dela.

Ob koncu leta 2010 je na pobudo predsednika Komisije za smotrno rabo protimikrobnih zdravil pri MZ prišlo do sprememb dveh pravilnikov, ki urejata področje preprečevanja bolnišničnih okužb. V Pravilniku o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb so dodatno opredeljeni nosilci programa smotrne rabe in spremljanja porabe protimikrobnih zdravil *(2)*. Ta pravil-

nik obenem za bolnišnice uvaja obveznost letnega poročanja o porabi protimikrobnih zdravil. Pravilnik o strokovnem nadzoru izvajanja programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb, ki je bil v dopolnjeni obliki objavljen leta 2011, pa določa postopke in izvajalce nadzora tako preprečevanja bolnišničnih okužb kot smotrne porabe protimikrobnih zdravil *(5)*. Z dopolnjenimi pravilniki smo povezali dejavnosti dveh komisij, ki se morata pri svojem delu nujno dopolnjevati, saj se njuni delovni področji prepletata.

DELO IN REZULTATI

Leta 2001 je izšel priročnik o epidemiološkem spremljanju bolnišničnih okužb, da bi lahko poenotili epidemiološko spremljanje okužb, povezanih z zdravstvom (6). Strokovna skupina pri MZ je pred nekaj leti pripravila priporočila za obvladovanje bolnišničnih okužb, ki obravnavajo vse pomembne vidike nastanka in preprečevanja okužb, povezanih z zdravstvom. Priporočila so bila revidirana leta 2009 in so dostopna na spletnih straneh MZ *(7)*. NAKOBO je leta 2005 pripravila navodila za obvladovanje širjenja proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* (angl. *methicilin resistant Staphylococcus aureus,* MRSA), ki so bila potrjena tudi na RSK za infektologijo ter Navodila za higieno rok *(8, 9)*. Oba dokumenta sta na voljo na spletnih straneh MZ, kjer so objavljena tudi obsežna navodila SZO za higieno rok *(10)*. V letu 2007 so bila izdana tudi priporočila za preprečevanje in obvladovanje okužb v socialnovarstvenih ustanovah, ki so jih pripravili člani delovne skupine, sestavljene iz strokovnjakov NAKOBO in predstavnikov skupnosti socialnovarstvenih zavodov. Zaradi naraščanja pojavnosti enterobakterij, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended spectrum beta-lactamase*, ESBL), smo leta 2010 pripravili in na spletnih straneh MZ objavili Priporočila za obvladovanje enterobakterij z ESBL v bolnišnicah *(11)*. Trenutno ta priporočila prenavljamo in jih dopolnjujemo s priporočili za preprečevanje širjenja karbapenemaza pozitivnih enterobakterij (KPE) in večkratno odpornih po Gramu negativnih bakterij.

Ker je dejanskih podatkov o okužbah, povezanih z zdravstvom v Sloveniji, malo, smo na NAKOBO želeli pridobiti vsaj nekaj podatkov o epidemiološko pomembnih bakterijah, kar je mnogo lažje izvedljivo kot redno sledenje bolnišničnim okužbam. V desetletnem obdobju delovanja NAKOBO smo uspeli redno zbirati podatke o pojavnosti MRSA. Od leta 2005 naprej MZ zahteva od bolnišnic sporočanje podatkov o pojavnosti MRSA kot enem od kazalnikov kakovosti. V letošnjem letu je NAKOBO skupaj z RSK za zdravstveno nego pričel s projektom higiene rok kot novim kazalnikom kakovosti s področja bolnišnične higiene in preprečevanj bolnišničnih okužb, ki bo postal del obveznih poročil bolnišnic v prihodnjem letu.

NOVI IZZIVI ZA NACIONALNO KOMISIJO ZA PREPREČEVANJE IN OBVLADOVANJE BOLNIŠNIČNIH OKUŽB

Novi izzivi, kot je proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* domačega okolja (angl. *community-acquired methicilin resistant Staphylococcus aureus*), ki smo ga že zasledili v Sloveniji, in drugi večkratno odporni mikroorganizmi (npr. *Clostridium difficile*, proti vankomicinu odporni enterokoki, večkratno odporni *Acinetobacter spp.* in *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL enterobakterije, *Mycobacterium tuberculosis* itd.), številne stare in nove invazivne diagnostične in terapevtske metode, vedno večje število zelo dovzetnih in ogroženih bolnikov (imunsko oslabljeni zaradi bolezni ali zdravljenja, bolniki iz obeh skrajnih starostnih skupin ipd.) preizkušajo naše sposobnosti obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom, in bodo terjali nova priporočila za zaščito bolnikov in zdravstvenih delavcev. V vsej zgodovini preprečevanja bolnišničnih okužb je pomembno vlogo igral nadzor pojavnosti posameznih mikroorganizmov in različnih vrst bolnišničnih okužb. Brez aktivnega iskanja in opazovanja pojavljanja okužb, povezanih z zdravstvom, kakovostnega preprečevanja okužb ni več mogoče zagotoviti. Vsaka ustanova bi morala pripraviti aktiven program obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom, katerega bistveni del naj bo spremljanje izvajanja priporočil,

epidemiološko spremljanje izbranih vrst okužb (izbrane glede na pomen za posamezno ustanovo oz. glede na nacionalni program), redno poročanje ugotovitev znotraj ustanove in širše (npr. nacionalna mreža) in takojšnje prilagajanje priporočil glede na izsledke spremljanja, če je to potrebno. Na nacionalni ravni bi morali poskrbeti za vseslovenski program, ki bi bil zdravstvenim ustanovam v oporo pri zmanjševanju nevarnosti za nastanek okužb, povezanih z zdravstvom. Tak program bi moral:

- zastaviti ustrezne cilje,
- razviti in obnavljati priporočila za nadzor, preprečevanje okužb in prakso,
- razviti nacionalni sistem za spremljanje izbranih vrst okužb in na podlagi rezultatov spremljanja ugotoviti učinkovitost ukrepov in ob neustreznih rezultatih takoj prilagoditi priporočila,
- predvideti začetno in nadaljnje izobraževanje zdravstvenega osebja, ki se ukvarja s preprečevanjem okužb,
- predvideti ozaveščanje in izobraževanje vseh zdravstvenih delavcev o preprečevanju okužb, povezanih z zdravstvom, kot kazalcu kakovosti oskrbe bolnika in kazalcu skrbi za lastno zdravje,
- olajšati dostop do produktov, ki so potrebni za kakovostno obvladovanje okužb, povezanih z zdravstvom, in zagotavljanje varne obravnave bolnikov (npr. ustrezna razkužila, rokavice ipd.),
- vključiti vse, ki se ukvarjajo z zdravstveno in negovalno dejavnostjo (zdravstveni domovi, ambulante, bolnišnice, rehabilitacijske ustanove, socialnovarstveni zavodi),
- predvideti in vključiti preudarno rabo protimikrobnih zdravil,
- predvideti in zagotoviti redne kontrole izvajanja programa pri posameznih izvajalcih zdravstvene oskrbe in na različnih ravneh in
- razviti sistem obveščanja in izobraževanja uporabnikov zdravstvenih storitev o njihovi aktivni vlogi pri preprečevanju okužb, povezanih z zdravstvom.

Pri mnogih vsebinah programa lahko in mora aktivno sodelovati NAKOBO. Nekatere aktivnosti NAKOBO so že zametek posameznih vsebin programa, vendar pa je pred nami še dolga pot do urejenega in dobro delujočega nacionalnega sistema za preprečevanje bolnišničnih okužb.

ZAKLJUČEK

Okužbe, povezane z zdravstvom, postavljajo pred nas številne izzive, ki jih lahko uspešno premagamo, če se med sabo povežemo izvajalci, nalogodajalci, plačniki in bolniki. Učinkovito preprečevanje okužb, povezanih z zdravstvom, pa mora postati del vsakdanjega dela vsakega zdravstvenega delavca. NAKOBO mora še naprej iskati pravočasne odgovore na vedno nove nevarnosti na področju preprečevanj bolnišničnih okužb, obenem pa nuditi strokovno pomoč bolnišničnim komisijam za preprečevanje bolnišničnih okužb.

LITERATURA

1. Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list RS št. 74/1999.
2. Pravilnik o dopolnitvah Pravilnika o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list št. 10/2011.
3. Zakon o nalezljivih boleznih. Uradni list RS št. 33/2006.
4. Pravilnik o strokovnem nadzoru izvajanja programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list RS št. 92/2006.
5. Pravilnik o strokovnem nadzoru izvajanja programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list RS št. 10/2011.
6. Klavs I, Grgič Vitek M, Škerl M, et al. Epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb. Zdrav Var. 2001; 40: 1-93.

7. Delovna skupina pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije. Strokovne podlage in smernice za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, ki so povezane z zdravstvom oziroma zdravstveno oskrbo [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2009 [citirano 2013 Sep 23]. Dosegljivo na: www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/razvoj_sistema_zdravstvenega_varstva/nacionalna_komisija_za_obvladovanje_bolnisnicnih_okuzb/strokovnjaki/
8. NAKOBO: Navodilo za obvladovanje MRSA v bolnišnicah [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2013 [citirano 2013 Sep 23]. Dosegljivo na: www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/razvoj_sistema_zdravstvenega_varstva/nacionalna_komisija_za_obvladovanje_bolnisnicnih_okuzb/strokovnjaki/
9. NAKOBO: Navodilo za higieno rok [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2013 [citirano 2013 Sep 23]. Dosegljivo na: www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/razvoj_sistema_zdravstvenega_varstva/nacionalna_komisija_za_obvladovanje_bolnisnicnih_okuzb/strokovnjaki/
10. World Alliance for Patient Safety. WHO guidelines on hand hygiene in health care (advanced draft): a summary [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2005 [citirano 2013 Sep 23]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/kakovost/nac_kom_za_obv_bol_okuzb/NAVODILA_ZA_HIGIENO_ROK_-_WHO.pdf
11. NAKOBO: Navodilo za obvladovanje ESBL v bolnišnicah [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2013 [citirano 2013 Sep 23]. Dosegljivo na: www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/razvoj_sistema_zdravstvenega_varstva/nacionalna_komisija_za_obvladovanje_bolnisnicnih_okuzb/strokovnjaki/

Bojan Popovič[1]

Zakonodaja o okužbah, povezanih z zdravstvom, v praksi

Legislation on Hospital Infections in Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnišnične okužbe, zakonodaja, smernice

Pravna ureditev bolnišničnih okužb temelji na splošni obveznosti izvajalca zdravstvene dejavnosti, da izvede vse ukrepe, s katerimi je bolnišnično okužbo mogoče preprečiti. Čeprav osnovne obveznosti v zvezi s tem opredeljuje Zakon o nalezljivih boleznih, se od izvajalca zdravstvene dejavnosti predvsem pričakuje, da sam izvede analizo tveganj, definira program preprečevanja bolnišničnih okužb in odgovarja zanj. Razne smernice in priporočila so v pomembno pomoč tako izvajalcem zdravstvenih dejavnosti kot tudi pri izdelavi ekspertnih mnenj, vendar ne morejo v celoti nadomestiti procesa preučitve tveganj in prilagoditve ukrepov, ki jih še vedno mora izvesti vsak izvajalec zase.

ABSTRACT

KEY WORDS: hospital infections, legislation, guidelines

The legislation on hospital infections is based on the general liability of health services provider to take all necessary measures in order to prevent hospital infection. Although basic responsibilities are defined by the Contagious Diseases Act, a health services provider is still responsible to perform self risk-assessment and introduce a program on hospital infections prevention. Several guidelines and recommendations can help a provider or expert in this field; however, they cannot completely replace the risk analysis and implementation of concrete measures which still have to be done by each health services provider on its own.

[1] Bojan Popovič, dr. med., univ. dipl. prav., Dermadent, d. o. o., Ljubljana, družba za medicinske, pravne in poslovne dejavnosti, Ulica bratov Babnik 10, 1000 Ljubljana; bojan.popovic@dermadent.si

UVOD

Preprečevanje bolnišničnih okužb urejajo različna pravna področja: civilno, kazensko, upravno in prekrškovno pravo. Koncept pravne ureditve pa je mogoče izpeljati celo iz ustavnega prava.

USTAVNO PRAVO

Zagotavljanje zdravega življenjskega okolja je ustavna norma po 72. členu Ustave Republike Slovenije, ki določa, da ima vsakdo v skladu z zakonom pravico do zdravega življenjskega okolja. Država skrbi za zdravo življenjsko okolje. V ta namen zakon določa pogoje in načine za opravljanje gospodarskih in drugih dejavnosti *(1)*.

Ustava torej zakonodajalcu nalaga, da mora z zakonom urediti zagotavljanje zdravega življenjskega okolja na primeren način. Pri tem ima zakonodajalec še vedno sorazmerno široko diskrecijo, ki pa ne sme zmanjševati splošne obveznosti države pri skrbi za zdravo okolje.

Čeprav so druga pravna področja glede tega vprašanja vsebinsko bistveno izčrpnejša, se je ustavne razsežnosti varstva zdravega okolja in obveznosti države v zvezi s tem treba zavedati za primer, če bi iz kakršnega koli pravnega ali dejanskega razloga kdor koli ostal brez drugega ustreznega pravnega sredstva.

UPRAVNO IN PREKRŠKOVNO PRAVO

Po številu in obsegu normativnih aktov, ki urejajo bolnišnične okužbe, nedvomno prednjačijo akti s področja upravnega prava. Preden se spustimo v krajši pregled upravne ureditve, je treba poudariti, da so kljub vsej obsežnosti akti s področja upravnega prava v splošnem le formaliziran sistem ukrepov in opredelitev odgovornosti za preprečevanje bolnišničnih okužb in s tem v glavnem preventiva pred tveganji za nastanek odškodninske ali kazenske odgovornosti v zvezi s tem. Tudi vloga raznih nadzornih organov, od internih služb do inšpekcij, je v splošnem bolj podporna kot represivna, čeprav v praksi izvajalci morda res v ukrepih inšpektorja ali nadzornika vidijo večje pravno tveganje kot pa v sami bolnišnični okužbi in z njo povezanih pravnih posledicah.

Temeljni regulatorni predpis s področja bolnišničnih okužb je Zakon o nalezljivih boleznih (ZNB) *(2)*. Gre za dokaj sodoben zakon, v katerem je zakonodajalec spoznal, da natančno normativno opredeljevanje ukrepov za preprečevanje bolnišničnih okužb predstavlja bolj birokratsko breme kot pa resen pristop k preprečevanju bolnišničnih okužb. Zato je na operativni ravni namesto raznih političnih ali birokratskih institucij pooblastil same izvajalce, da s pomočjo kompetentnih služb sami zaznajo in analizirajo rizike bolnišničnih okužb ter odredijo ustrezne ukrepe oz. vzpostavijo doktrine. Zakon torej zahteva t. i. induktivno pravno razmišljanje, ki od zavezanca ne zahteva, da natančno analizira sprejete predpise, temveč da sam vpelje notranja pravila, s katerimi zadosti zakonskim zahtevam. Zavezanca spominja na razmišljanje o ukrepih, o katerih bi sicer moral razmišljati tudi po splošnih pravilih odškodninskega prava.

Takšnega pravnega pristopa v Sloveniji nismo najbolj vajeni, saj po navadi od državnih organov pričakujemo, da bodo na zakonski in podzakonski ravni postavili vsa pravila obnašanja zavezancev. Takšno razmišljanje pa ni v skladu s temeljnim pravilom prava varstva okolja, ki zahteva, da »vsak pospravi za sabo« in tveganj, povezanih s svojo dejavnostjo, ne more prevaliti na državo ali davkoplačevalce.

Izkaže se, da že izdelava standardov preprečevanja bolnišničnih okužb ni enostaven projekt. Zato se v praksi v takšnih situacijah oblikujejo različne šablonske rešitve kot nekakšna zbirka dobrih praks. Čeprav šablonske rešitve praviloma v celoti zadostijo zakonu in so velikokrat prav kakovostne, pa se je vendarle treba zavedati, da slepa vpeljava take rešitve, zato »da bo inšpektor zadovoljen«, ni primerna za vse situacije in vse izvajalce. Zato bi vsaka šablonska rešitev morala pred sprejemom pri vsakem izvajalcu iti skozi proces analize in prilagoditve, pri čemer pri »prilagoditvi« ni mišljena prilagoditev interesu brezmejne poenostavitve internih procesov, temveč specifičnosti dejavnosti in rizikov, ki se pri določenem izvajalcu pojavljajo.

Pomembnejši prispevek k poenotenju doktrin predstavljajo Strokovne podlage in smernice za obvladovanje in preprečevanje okužb, ki so povezane z zdravstvom oz. zdravstveno oskrbo. Delovna skupina pri Ministrstvu za zdravje, ki je smernice izdelala, jih kategorizira v kategorije od zelo priporočenih, podprtih z dobro načrtovanimi raziskavami, do postopkov, glede katerih ni enotnih stališč oz. zadovoljivih dokazov *(3)*. Kategorizacija temelji na povzetku različnih navodil, objavljenih v strokovnih revijah in na spletu. Poleg teh so bila izdelana Navodila za obvladovanje proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) v bolnišnicah, Navodila za obvladovanje betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL) v bolnišnicah in Navodila za higieno rok ter Navodila za higieno rok, ki jih je izdelala Svetovna zdravstvena organizacija *(4-7)*. Smernic je nedvomno še veliko več, tukaj povzemam le nekatere, ki jih je na svojih spletnih straneh izbralo Ministrstvo za zdravje.

Čeprav so doktrine najpomembnejši vir glede navodil za obvladovanje bolnišničnih okužb, omenjam še nekatere obvezne podzakonske akte Ministrstva za zdravje: Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb, Pravilnik o strokovnem nadzoru izvajanja programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb ter Pravilnik o pitni vodi *(8-10)*.

Del upravnega prava so tudi pooblastila inšpektorjev in drugih državnih organov pri nadzoru ukrepov za preprečevanje bolnišničnih okužb. V odsotnosti upravnih podzakonskih aktov se postavi vprašanje pravne podlage, po kateri inšpektorji zavezancem odrejajo upravne ukrepe ali celo vodijo prekrškovne postopke, saj je diskrecijska pravica organov pri odločanju v upravnem postopku omejena, v prekrškovnem pa sploh prepovedana. 46. člen ZNB je skladno s splošnimi pravili upravnega prava vlogo inšpektorja omejil na preverjanje, ali ima zavezanec sprejet program preprečevanja bolnišničnih okužb in ali ga izvaja. Pristojnost vsebinskega spremljanja ukrepov je ZNB podelil institucijam s področja javnega zdravja, vendar jim ni dal upravnih pristojnosti. Ker vsebino in način programa preprečevanja bolnišničnih okužb definira vsak izvajalec sam, se postavi vprašanje, koliko se sme inšpektor spuščati v vsebino programa in njegovega izvajanja. V situacijah, ko se pojavi interes države po nadzoru določenega procesa, ki je sicer avtonomija zavezanca, je ključnega pomena, da se inšpektorat zaveda svoje vloge varuha javnega interesa in ne toliko represivne funkcije. ZNB daje inšpektorju zadostne pristojnosti, da se odziva na sistemska in pomembna posamezna tveganja zlasti tako, da opravi nadzor prostorov, identificira uradno osebo, prouči organizacijsko shemo zavezanca ter za konkretno tveganje ali primer zbere zadostne dokaze. Ob pravilnem razumevanju civilne in kazenske odgovornosti ti ukrepi predstavljajo povsem zadosten pravni pritisk na odgovorno osebo zavezanca, da v dani situaciji ustrezno odreagira, in po mojem mnenju ni niti potrebe, da bi inšpektor sam odrejal vsebino preprečevanja bolnišničnih okužb, saj bi s tem država implicitno prevzemala odgovornost, ki jo sicer zakon nalaga izvajalcu. Tudi ta miselni pravni preskok ni enostaven, kajti v Sloveniji smo nekako navajeni, da kršitelju država odvzame pristojnosti, namesto da ga v takšnih primerih opozori na njegove obveznosti.

KAZENSKO PRAVO

Opustitev ukrepov za preprečevanje bolnišničnih okužb še najbolje ustreza opisu kaznivega dejanja prenašanja nalezljivih bolezni po 177. členu Kazenskega zakonika RS (KZ-1) *(11)*.

Na področju kazenskega prava se moramo zavedati, da isto dejanje lahko ustreza definiciji več kaznivih dejanj in da je končna kazenskopravna kvalifikacija odvisna od pravil reševanja stekov kaznivih dejanj. Povzročitev bolnišnične okužbe je tako lahko kvalificirana tudi kot povzročitev smrti iz malomarnosti (če ima za posledico smrt oškodovanca), malomarnega zdravljenja ali ogrožanja varnosti pri delu, glede na kontekst pa lahko pridejo v poštev tudi najrazličnejša druga kazniva dejanja, vključno npr. s kaznivimi dejanji, povezanimi z opuščanjem pričakovanih ravnanj odgovornih oseb.

Kljub strogemu načelu zakonitosti (lat. *nullum crimen sine lege praevia*) je tudi Kazenski zakonik le zakonski okvir kazenskega prava in nepreviden analitik bi lahko hitro prišel do zaključka, da se kazenskopravna in civilna odgovornost za povzročitev bolnišnične okužbe skoraj povsem prekrivata. Toda med obema vrstama odgovornosti vendarle obstaja pomembna razlika v različnem nivoju pravnih standardov. Medtem ko je podlaga za odškodninsko odgovornost praktično vsako ravnanje, za katerega je po splošnem konsenzu kot posledico mogoče pričakovati bolnišnično okužbo, je kazenska odgovornost praviloma omejena le na kršitev vzpostavljene doktrine oz. pravil; praviloma storilca ni mogoče kazensko preganjati za kršitev pravil, ki niso bila dovolj konkretno vpeljana. »Praviloma« seveda pomeni, da obstajajo tudi izjeme, in sicer zlasti takrat, ko je kršitev v tem, da pristojna oseba pravil ni vpeljala, čeprav bi jih morala. Poleg tega tudi kazensko pravo ne daje nekakšne imunitete storilcem, ki sicer niso kršili nobenih zapisanih pravil, če se brez dvoma dokaže, da je njihovo ravnanje povzročilo smrt iz malomarnosti.

Druga razlika med obema vrstama odgovornosti je v dokaznem standardu: kazenski pregon pride v poštev le takrat, ko ni nobenega dvoma, da je do posledic bolnišnične okužbe pripeljalo ravnanje storilca, torej se v principu preganjajo le kršitve elementarnih pravil preprečevanja bolnišničnih okužb. Pri civilni odgovornosti je dokazni standard nižji.

CIVILNO PRAVO

Civilnopravni aspekt preprečevanja bolnišničnih okužb je morda najmanj konkretno kodificiran, vsebinsko pa verjetno najizčrpneje ureja področje bolnišničnih okužb. Splošna dolžnost obvladovanja bolnišničnih okužb izhaja iz ZNB, izpeljati pa jo je mogoče tudi iz splošnih pravil civilnega prava. Obligacijski zakonik kot formalni vir odškodninskega prava vsebuje splošna pravila skrbnosti in odškodninske odgovornosti, ki pa jih nato izdatno konkretizirata sodna praksa in pravna teorija *(12)*.

Najverjetnejša vrsta civilne tožbe, ki jo lahko pričakuje izvajalec zdravstvene dejavnosti v primeru bolnišnične okužbe, je odškodninska tožba, in sicer bodisi od bolnika bodisi od zaposlenega delavca pri toženem izvajalcu zdravstvene dejavnosti, odvisno od tega, kdo je bil z bolnišnično okužbo prizadet. Bistveni očitek v tožbi je, da je oškodovanec utrpel bolnišnično okužbo, ker izvajalec ni izvedel zadostnih ukrepov za preprečitev tovrstne okužbe. Gre za tipično tožbo zaradi opustitve dolžne skrbnosti, saj ima izvajalec splošno dolžnost zagotavljati ukrepe preprečevanja bolnišničnih okužb. Odgovornost izvajalca je krivdna, kar pomeni, da izvajalec ni odškodninsko odgovoren, če mu ni mogoče očitati niti malomarnosti *(13–15)*.

Obseg skrbnosti, ki se od izvajalca zdravstvene dejavnosti pričakuje, najprej določa 3. člen ZNB, ki vsaki fizični in pravni osebi nalaga izvajanje splošnih in posebnih ukrepov za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih bolezni. Bolj specifično pa obseg skrbnosti v zvezi z obvladovanjem bolnišničnih okužb določa 44. člen ZNB, in sicer mora program preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb zajemati:

- epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb,
- doktrino izvajanja vseh diagnostičnih, terapevtskih, negovalnih in drugih postopkov,
- doktrino sterilizacije, dezinfekcije, čiščenja in rokovanja z odpadki,
- doktrino ravnanja z bolniki, zdravstvenimi delavci in sodelavci z okužbami,
- program zaščite zdravstvenih delavcev in zdravstvenih sodelavcev na delovnih mestih in
- program usposabljanja zdravstvenih delavcev in drugih zaposlenih.

Izvajalci zdravstvene dejavnosti imajo torej dvojno odgovornost: vzpostaviti program preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb ter ta program tudi izvajati. Izvajalec torej ne odgovarja le za izvajanje doktrine, temveč tudi za njeno vzpostavitev. Posledično je tudi odškodninska tožba zaradi bolnišnične okužbe izrazito vsebinska. Ni dovolj, da izvajalec v odgovoru na tožbo dokaže, da je natančno upošteval določbe sprejetih pravilnikov, temveč odgovarja tudi za samo kakovost internih aktov in vpeljanih ukre-

pov, s katerimi bi lahko bolnišnično okužbo preprečil.

Obrambni dokazi v odgovoru na tožbo tako niso le razni splošni akti, temveč v bistveni meri tudi izvedensko (ekspertno) mnenje. Nabor vprašanj, na katera mora izvedenec odgovoriti, za vsak primer posebej definirajo sodišče in pravdne stranke, v splošnem pa gre za naslednja vprašanja:

- kakšno okužbo je oškodovanec utrpel,
- kako je do okužbe prišlo in kje je bil vir okužbe,
- ukrepi, s katerimi bi bilo mogoče okužbo preprečiti,
- ukrepi, ki jih je izvajalec dejansko izpeljal, in ukrepi, ki jih je opustil,
- v kolikšni meri obstaja konsenz stroke o tem, da bi opuščeni ukrepi bolnišnično okužbo preprečili, in
- opredelitev, ali bi bil izvajalec lahko poznal povezavo med svojim ravnanjem in nastalo bolnišnično okužbo.

Formalisti bi vedno radi postavili nekakšne vnaprej določene kriterije, po katerih bi bilo mogoče predvideti, ali bo izvedensko mnenje za izvajalca ugodno ali ne. Če že ne smejo sprejemati formalnih pravilnikov, jih skušajo prikriti pod raznimi drugimi naslovi, npr. smernice, načela ipd. Vendar je treba poudariti, da izvedenec izpoveduje le o dejanskem stanju; obnašati se mora kot raziskovalec in ne kot sodnik. To pomeni, da mora s kakršno koli dopustno raziskovalno metodo priti do odgovorov na zastavljena vprašanja; pri iskanju odgovorov torej ni vezan na neke vnaprej določene kriterije ali raziskovalne metode. Mnenje je torej treba strukturirati podobno kot vsako raziskovalno nalogo:

- povzetek problema: nastanek bolnišnične okužbe,
- postavitev cilja: odgovoriti na vprašanja sodišča,
- povzetek relevantne literature in smernic,
- opredelitev uporabljenih raziskovalnih metod,
- navedba rezultatov opazovanj, meritev, do katerih je prišel pri raziskovanju primera ipd.,
- interpretacija rezultatov in njihova primerjava z referenčnimi podatki iz literature,
- komentar in ocena zanesljivosti rezultatov in
- zaključek: odgovor na zastavljena vprašanja sodišča.

Viri, iz katerih izvedenec črpa, torej niso le formalni akti, temveč tudi relevantna domača in svetovna strokovna literatura, smernice, navodila, skratka kateri koli vir, okrog katerega obstaja zadosten strokovni konsenz. Posamezna smernica je tako le pripomoček, ki je uporaben toliko, kolikor je strokovno prepričljiv. Kadar gre pri izdelovanju smernic za širok strokovni konsenz, ki upošteva vso pomembno strokovno literaturo, se jim izvedenec le težko izogne. Pravila stroke literatura opredeljuje kot pravila, ki jih je znanost priznala kot teoretično pravilna, ki so v ustreznem strokovnem krogu splošno znana in priznana kot pravilna in nujna na podlagi kontinuiranih praktičnih izkušenj. So zbir znanstvenih in praktičnih izkušenj, ki so se potrdila v praksi in s tem postala obvezno splošno dobro vseh, ki se ukvarjajo z določeno dejavnostjo *(14, 16)*. Kadar so izdelane »na silo«, v ozkem strokovnem krogu in še zlasti pod vplivom takšnih ali drugačnih interesov, pa so smernice dokaj šibek vir, do katerega mora izvedenec kot znanstvenik in raziskovalec zavzeti kritično stališče. Temu primerno jim daje šibkejšo dokazno moč tudi sodišče. Smernice tako niso nek univerzalen ščit ali nadomestek formalnega pravnega akta, s katerim se izvajalec zaščiti pred morebitno tožbo zaradi bolnišnične okužbe, temveč le pripomoček oz. opomnik, ki ga opozarja na potrebne ukrepe, da bolnišnične okužbe prepreči. So torej toliko dober ščit pred tožbo, kolikor uspešno preprečijo bolnišnično okužbo.

V obrambi pred tožbo se vedno znova zastavlja tudi vprašanje, kako daleč mora iti izvajalec pri predvidevanju scenarijev bolnišnične okužbe; torej ali se mora zaščititi tudi pred skoraj neverjetnimi scenariji. Odgovor je treba iskati v standardu krivdne odgovornosti: izvajalec je odgovoren za vsako opustitev doktrine, za katero se je ali bi se moral zavedati, da lahko pripelje do bolnišnične okužbe, pa je lahkoverno mislil, da do nje ne bo prišlo ali se ji bo lahko izognil. Vidimo, da je neverjetnost določenega scenarija pravno dokaj nepomemben argument: če doktrina

predvideva učinkovit in varen ukrep, s katerim je mogoče preprečiti še tako redko bolnišnično okužbo, ga je izvajalec dolžan izvajati oz. če ga ne izvaja, to počne na lastno odgovornost. Z izključitvijo malomarnosti se lahko brani le takrat, ko glede določenega ravnanja v trenutku nastanka okužbe ni bilo (dovolj) znano, da lahko pripelje do okužbe oz. da lahko okužbo prepreči. Zato je bistveno, da ima izvedensko mnenje poleg opisanega objektivnega tudi subjektivni aspekt, v katerem razmeji med lekcijo, ki smo se je naučili šele iz obravnavanega spornega primera (lat. *ex-post*), in lekcijami, ki bi jih moral izvajalec usvojiti, že preden se je sporni primer bolnišnične okužbe zgodil (lat. *ex-ante*).

LITERATURA

1. Ustava RS.
2. Zakon o nalezljivih boleznih. Uradni list RS št. 33/2006.
3. Delovna skupina pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije. Strokovne podlage in smernice za obvladovanje in preprečevanje okužb, ki so povezane z zdravstvom oz. zdravstveno oskrbo [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2009. [citirano 2013 Sep 23] Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/zdravstveno_varstvo_v_posebnih/NAKOBO_september_2010/MZ_Naslovnica_Smernice_2009.pdf
4. NAKOBO: Navodila za obvladovanje MRSA v bolnišnicah [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2013 [citirano 2013 Sep 23]. Dosegljivo na: www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/razvoj_sistema_zdravstvenega_varstva/nacionalna_komisija_za_obvladovanje_bolnisnicnih_okuzb/strokovnjaki/
5. NAKOBO: Navodila za obvladovanje ESBL v bolnišnicah [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2013 [citirano 2013 Sep 23]. Dosegljivo na: www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/razvoj_sistema_zdravstvenega_varstva/nacionalna_komisija_za_obvladovanje_bolnisnicnih_okuzb/strokovnjaki/
6. NAKOBO: Navodila za higieno rok [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2013 [citirano 2013 Sep 23]. Dosegljivo na: www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/razvoj_sistema_zdravstvenega_varstva/nacionalna_komisija_za_obvladovanje_bolnisnicnih_okuzb/strokovnjaki/
7. World Alliance for Patient Safety. WHO guidelines on hand hygiene in health care (advanced draft): a summary [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2005 [citirano 2013 Sep 23]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/kakovost/nac_kom_za_obv_bol_okuzb/NAVODILA_ZA_HIGIENO_ROK_-_WHO.pdf
8. Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list RS št. 74/1999.
9. Pravilnik o strokovnem nadzoru izvajanja programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list RS št. 92/2006.
10. Pravilnik o pitni vodi. Uradni list RS št. 19/2004, 35/2004, 26/2006, 92/2006.
11. Kazenski zakonik RS. Uradni list RS št. 55/2008.
12. Obligacijski zakonik RS - UPB1. Uradni list RS št. 97/2007.
13. Sodba. II Cp 607/2007: Vrhovno sodišče RS; 2007.
14. Sodba. 4452/2008: Višje sodišče v Ljubljani; 2008.
15. Sodba. 889/2009: Vrhovno sodišče RS; 2009.
16. Šinkovec J, Tratar B. Obligacijski zakonik s komentarjem. Ljubljana: GV založba; 2003.

Milena Kerin - Povšič[1]

Pljučnice v enoti za intenzivno zdravljenje

Pneumonia in the Intensive Care Unit

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljučnica, mehanska ventilacija, biofilm, bakteriemija, antibiotik

Pljučnica je lahko prisotna že ob sprejemu bolnika v intenzivno enoto ali se razvije kasneje kot zaplet zdravljenja. Obe skupini pljučnic se razlikujeta po povzročiteljih, patogenezi in dejavnikih tveganja. Pljučnica zaradi mehanske ventilacije je najpogostejša okužba, ki nastane v intenzivni enoti. Razvije se pri 8–28 % intubiranih bolnikov več kot 48 ur po začetku umetne ventilacije. Takšen zaplet podaljša bolnišnično zdravljenje in poveča stroške zdravljenja. Obolevnost je v prvem letu visoka, pogosti so ponovni sprejemi v bolnišnico. Umrljivost je 24–50 %, v nekaterih primerih lahko doseže 76 %. Povzročitelji so *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae*, v zadnjih letih pogosto večkratno odporne bakterije. Glavna mehanizma v patogenezi sta mikroaspiracija sekreta iz subglotičnega prostora in tvorba bakterijskega biofilma. Novo spoznanje v patogenezi je vloga biofilma na površini endotrahealnega tubusa. Delci biofilma se odluščijo, potujejo v pljučne alveole in povzročijo okužbo. Diagnoza pri kritično bolnem je težka zaradi nespecifičnih kliničnih znakov, spremljajočih kardiopulmonalnih bolezni (kongestivno srčno popuščanje, akutni sindrom dihalne stiske, kontuzija pljuč itd.), zmanjšane diagnostične vrednosti bakterijskih kultur ob antibiotičnem zdravljenju, slabe občutljivosti hemokultur itd. Povzročitelj pljučnice je običajno izoliran iz kužnin dihal. Sočasna bakteriemija z istim mikroorganizmom (bakteriemična pljučnica) je neodvisen napovedni dejavnik za visoko umrljivost. Zgodnja diagnoza in ustrezno empirično antibiotično zdravljenje značilno izboljšata preživetje bolnikov. Tveganje za okužbo se zmanjša z doslednim izvajanjem zaščitnih ukrepov.

ABSTRACT

KEY WORDS: pneumonia, mechanical ventilation, biofilm, bacteremia, antibiotic

Pneumonia can either already be present in a patient, when he is admitted to the intensive care unit or can develop later as a complication during treatment. Ventilator-associated pneumonia is the most frequent infection in the intensive care unit. It develops in 8–28% of patients that have been intubated and mainly occurs more than 48 hours after the beginning of artificial ventilation. Such a complication prolongs the patient's hospitalization and increases the costs of treatment. Morbidity is high within the first year and rehospitalizations are frequent. Mortality is 24–50%, in some cases it can reach up to 76%. It is usually caused by *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, and in the last few years also by multi-resistant bacteria. The two main mechanisms in pathogenesis are micro-aspiration of secretion from subglottic space as well as the formation of bacterial biofilm. The biofilm on the surface of the endotracheal tube is new in the pathogenesis. The biofilm particles shear off, travel to pulmonary alveoli, and cause an infection. It is difficult to diagnose pneumonia when treating chronic patients mainly due to non-specific symptoms, accompanying cardiopulmonary diseases (congestive heart failure, acute respiratory

[1] Milena Kerin - Povšič, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

distress syndrome, pulmonary contusion ect.), lower diagnostic values of bacterial cultures due to antibiotic treatment, susceptibility of hemocultures etc. The pathogenic agent of pneumonia is usually isolated from the respiratory microbiological samples. Bacteremia caused by the same microorganism (bacteremic pneumonia) developing in a patient at the same time is an independent prognostic factor for high mortality rate. Early diagnosis and suitable empirical antibiotic treatment distinctly increase the survival rate of the patients. The risk for developing an infection is lowered by consistent carrying out of the precautions.

UVOD

Dihala so organ z največjo epitelijsko površino, ki je v stiku z zunanjim okoljem. Imajo številne mehanizme za zaščito pred zračnimi delci in okužbo. Mukociliarni aparat sestavljajo migetalčni epitelij dihalnih poti, tanek sloj sluzi in encimi z bakteriostatičnim delovanjem (lizocim, laktoferin, sekretorne peroksidaze). Omogoča adherenco bakterij in transport delcev, večjih kot 2–3 µm, od terminalnih bronhiolov proti traheji s hitrostjo 100–300 µm/s. Mukociliarna aktivnost je oslabljena pri kroničnih pljučnih boleznih ali v prisotnosti nekaterih bakterij, npr. *Pseudomonas aeruginosa* izloča elastazo s ciliotoksičnim delovanjem *(1)*. V steni dihal je bogato limfatično tkivo (angl. *bronchus-associated lymphoid tissue*, BALT) in mreža dendritičnih celic za predstavitev antigenov limfocitom. Sekretorni imunoglobulin A (IgA) na sluznici nevtralizira toksine, viruse in preprečuje bakterijam vstop skozi epitelij. Na nivoju alveolov so za odpornost dihal pomembni alveolarni makrofagi in številni opsonini. Neimunski opsonini so surfaktant, fibronektin in C-reaktivni protein, imunski pa imunoglobulini G (IgG). Največ je IgG1 in IgG2 *(2)*. Sistemska humoralna in celična imunost sta ključni za zaščito dihal distalno od terminalnih bronhiolov *(3, 4)*.

Pri zdravem človeku so ustna votlina, žrelo in grlo do glasilk obilno kolonizirani z bakterijami. To so pretežno *Streptococcus viridans, Haemophilus species* in anaerobi. Spodnja dihala so brez bakterij, vendar lahko tudi zdrav človek med spanjem aspirira tekočino iz zgornjih dihal. Pri kroničnih pljučnih bolnikih in stanjih imunske oslabelosti (zdravljenje s kemoterapijo, imunosupresivi, podhranjenost itd.) so spodnja dihala kolonizirana z bakterijami *(5)*.

Pri kritično bolnem se ustna flora po sprejemu v intenzivno enoto hitro spremeni. V njej začnejo prevladovati aerobni po Gramu negativni bacili, *Staphylococcus aureus* in *P. aeruginosa*. Zaščitni mehanizmi dihal so oslabljeni zaradi imunosupresije in prisotnosti endotrahealnega tubusa. Ta odpre pot bakterijam iz zgornjih v spodnja dihala, poškoduje epitelij traheje, zavira refleks kašlja, zmanjša mukociliarno aktivnost in odstranjevanje bakterij. Bakterijska adherenca je olajšana zaradi zmanjšanega IgA, večje produkcije proteaz, višjega pH v dihalnih poteh in večjega števila receptorjev za bakterije v dihalih zaradi akutne bolezni *(3, 6, 7)*. Receptorji toll-like (angl. *toll-like receptors*, TLR) na epitelnih celicah prepoznajo mikroorganizme in sprožijo imunski odgovor *(8)*. Kolonizacija dihal z bakterijami se ob oslabljeni odpornosti stopnjuje in vodi v okužbo pljučnega parenhima *(3, 9)*. Lahko se razvijeta sepsa in multiorganska odpoved (angl. *multiple organ faiulre*, MOF).

VRSTE PLJUČNIC IN POVZROČITELJI

Zunajbolnišnična pljučnica

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je akutna okužba pljuč, ki nastane pri osebi z normalnim imunskim odzivom v okolju izven bolnišnice ali prvih 48 ur bivanja v bolnišnici. Povzročitelji so *Streptococcus pneumoniae* (40–68 %), *Haemophilus influenzae* (5–10 %), manj pogosto *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*, virusi, po Gramu negativni bacili, *S. aureus* in proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* domačega okolja (angl. *community-associated methi-*

cillin-resistant Staphylococcus aureus, CA-MRSA) *(10, 11)*. Pri 25 % primerov ostane etiologija nepojasnjena *(12)*. Pri težkih oblikah zunajbolnišnične pljučnice (angl. *severe community-acquired pneumonia*, SCAP) je potrebno zdravljenje v intenzivni enoti *(13)*.

Z zdravstvom povezana zunajbolnišnična pljučnica

Z zdravstvom povezana zunajbolnišnična pljučnica (angl. *healthcare-associated pneumonia*, HCAP) je posebna oblika ZBP. Nov pojem je bil uveden leta 2005 v Smernicah za bolnišnično pljučnico Ameriškega torakalnega združenja (angl. *American Thoracic Society*, ATS) in Ameriškega infektološkega združenja (angl. *Infectious Diseases Society of America*, IDSA). Dejavniki tveganja za ZBP, povezano z zdravstvom, so:

- bolnišnično zdravljenje dva ali več dni v akutni bolnišnici v zadnjih treh mesecih,
- bivanje v negovalni ustanovi ali domu za ostarele,
- zdravljenje v centru za rehabilitacijo,
- parenteralno zdravljenje doma,
- intravensko antibiotično zdravljenje ali kemoterapija v zadnjih 30 dneh,
- hemodializa in
- zdravljenje kronične rane v zadnjih 30 dneh.

Pri teh bolnikih je večja verjetnost za okužbo s povzročitelji, ki so slabo občutljivi na antibiotike *(12, 14, 15)*. To so proti penicilinu odporni *S. pneumoniae*, MRSA, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, legionele in anaerobi *(12)*. Mortaliteta je večja kot pri običajni ZBP. Vzrok je lahko neustrezno empirično antibiotično zdravljenje, ki naj bo enako kot pri bolnišnični pljučnici *(15, 16)*.

Bolnišnična pljučnica

Bolnišnična pljučnica (BP) nastane 48 ur ali več po sprejemu v bolnišnico in ob sprejemu ni bila v fazi inkubacije. Med zdravljenjem v intenzivni enoti se lahko razvijeta dve posebni obliki BP. To sta neventilatorska pljučnica (angl. *non-ventilator intensive care unit acquired pneumonia*, NV-ICUAP) pri bolnikih, ki niso umetno ventilirani, in ventilatorska pljučnica (VP). VP nastane 48 ur ali več po intubaciji in začetku mehanske ventilacije. Zgodnja oblika se razvije dva do štiri dni, pozna pa pet ali več dni po intubaciji *(15)*. Cook in sodelavci so v raziskavi s 1014 mehansko ventiliranimi bolniki ugotovili, da kumulativno tveganje za VP s časom narašča in da se dnevno tveganje zmanjša po petem dnevu. Tveganje za VP je peti dan mehanske ventilacije 3-odstotno, deseti dan 2- in petnajsti dan 1-odstotno *(17)*.

Povzročitelji zgodnje oblike VP so *S. pneumoniae, H. influenzae*, na meticilin občutljivi *S. aureus* in po Gramu negativne bakterije. Povzročitelji pozne oblike so proti MRSA, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. in po Gramu negativni bacili, ki izločajo betalaktamaze širokega spektra (angl. *extended spectrum beta-lactamase*, ESBL). Redki povzročitelji so koagulazno negativni stafilokoki, anaerobi, enterokoki, glive in *Pneumocystis carinii (10, 18, 19)*. VP je pogosto polimikrobna okužba. Dejavniki tveganja za določene povzročitelje so kronične bolezni, nekatere poškodbe in operacije. Nevrokirurški posegi, poškodbe glave in obilna aspiracija želodčne vsebine so dejavnik tveganja za *Acinetobacter baumanii*, cistična fibroza pljuč za *P. aeruginosa* in *S. aureus* ter kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) za *H. influenzae, Moraxello catarrhalis* in *S. pneumoniae (18)*.

Pri mehansko ventiliranih bolnikih so v redkih primerih povzročitelji pljučnice tudi virusi iz skupine *Herpesviridae*, predvsem virus herpesa simpleksa (angl. *herpes simplex virus*, HSV) in citomegalovirus (CMV), ter klasični respiratorni virusi (influenca A, parainfluenca, respiratorni sincicijski virus, metapnevmovirus, adenovirus). Virusna okužba je običajno kombinirana z bakterijsko *(20)*.

PATOGENEZA

Okužba dihal pri bolniku v intenzivni enoti je po nastanku endogena ali eksogena. Orofaringealni prostor in traheja se v novem okolju hitro kolonizirata z bakterijami. Adherenca bakterij na sluznico je olajšana zaradi večje vsebnosti proteaz v sekretu dihalnih poti, sprememb na površini epitelijskih celic (izguba zaščitnega fibronektina, spremenjeni ogljikovi hidrati) in mehanske okvare sluznice zaradi endotrahealnega

tubusa *(18, 21)*. Mukociliarna aktivnost sluznice je oslabljena zaradi anestezije, sedacije in opiatov. Ko se nesorazmerje med številom in virulenco bakterij ter odpornostjo organizma dovolj poveča, se razvije okužba. Blaga oblika je z ventilacijo povezan traheobronhitis (angl. *ventilator-associated tracheobronchitis*, VAT), ki se lahko razvije v pljučnico *(22)*.

Izvor mikroorganizmov, ki povzročajo VP in poti širjenja v spodnja dihala *(3, 23-25)*:

- bakterijska kolonizacija orofarinksa (tudi plaki na zobeh) in subglotičnega sekreta ter širjenje v spodnja dihala s posteriorno mikroaspiracijo,
- makroaspiracija kontaminirane želodčne vsebine (gastropulmonalna pot),
- endotrahealni tubus je izvor biofilma (delci se pri aspiraciji odluščijo in zaidejo v alveole),
- kontaminirana respiratorna oprema (cevi ventilatorja, sistem za aspiracijo sekreta ipd.), diagnostični pripomočki (bronhoskop ipd.) in aerosoli,
- hematogena pot (translokacija bakterij/gliv iz prebavil, bakteriemija ob okužbi sečil, okužbi žilnega katetra itd.),
- neposredno širjenje okužbe z okolnih mest (plevra, perikard, trebuh) in
- kontaminirane roke osebja.

Kolonizacija orofarinksa in traheje z bakterijami/glivami ima osrednjo vlogo v patogenezi VP. V prvih 24 urah mehanske ventilacije se traheja kolonizira predvsem s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Po Gramu negativni bacili in plesni jo kolonizirajo sekundarno *(26)*.

Želodec ima pri zdravem človeku sterilno vsebino, pri kritično bolnem pa postane rezervoar po Gramu negativnih bakterij. Število bakterij lahko doseže 10^6–10^8/ml. Vzroki so uporaba inhibitorjev protonske črpalke, antacidov, antibiotikov ter širjenje bakterij iz distalnega dela prebavnega trakta. Aspiracija želodčne vsebine povzroči kolonizacijo traheobronhialnega sistema pri 25–40 % bolnikov *(18)*. Bakterije, ki kolonizirajo želodec, redkeje povzročijo VP v primerjavi z bakterijami iz orofarinksa *(26)*. Primarno mesto kolonizacije se pri bakterijah razlikuje. *Pseudomonas* spp. ima veliko afiniteto do ciliarnega epitelija, zato običajno takoj kolonizira trahejo brez predhodne kolonizacije orofaringsa ali želodca. Adherenca na sluznico se poveča, če je epitelij poškodovan, npr. po virusni okužbi dihal ali pri intubiranem bolniku. Nasprotno *Klebsiella* spp. in *Enterococcus faecalis* običajno najprej kolonizirata želodec *(25, 27)*.

Pomemben dejavnik v patogenezi VP je biofilm na notranji in zunanji površini endotrahealnega tubusa, ki je rezervoar bakterij/gliv za kolonizacijo in okužbo spodnjih dihal. Nastajati začne kmalu po intubaciji, njegova debelina se postopoma veča. Za nastanek biofilma je ugodna zlasti notranja površina tubusa, ki v primerjavi z zunanjo ni dostopna obrambnim mehanizmom sluznice. Biofilm je dinamična struktura, v kateri se mikroorganizmi pomikajo navzdol v smeri gravitacije. Fragmenti so izvor okužbe spodnjih dihal *(28, 29)*. Med mikrobi v biofilmu so interakcije. Glive iz rodu *Candida* povečajo virulenco bakterij *P. aeruginosa, E. coli* in *S. aureus (30)*. Bakterije so v biofilmu v sesilni obliki in so slabo občutljive na antibiotike. Dokažemo jih lahko samo z zapletenimi metodami, kot je npr. verižna reakcija s polimerazo.

Patogenetski mehanizem virusne VP pri kritično bolnem je endogena reaktivacija virusa. HSV se reaktivira 7–14 dni, CMV pa 14–21 dni po začetku umetne ventilacije. Vsi bolniki s herpetično respiratorno okužbo v intenzivni enoti imajo predhodno pozitivne serološke teste in običajno tudi pozitiven bris žrela. Mehanska ventilacija povzroči reaktivacijo HSV v orofaringealni sluznici, ki ji sledi mikroaspiracija v spodnja dihala. Kolonizacija lahko preide v traheobronhitis ali žariščno pljučnico *(20)*. Difuzna intersticijska pljučnica je posledica hematogenega širjenja virusa *(31)*. Prevalenca pozitivnih respiratornih vzorcev pri kritično bolnih po petih dneh zdravljenja v intenzivni enoti je za HSV 23 %, za CMV pa 15 %. Reaktivacija CMV nastane pri oslabljeni celični imunosti in se lahko začne v pljučnem parenhimu. Sprožilni dejavnik je pogosto sepsa. Prevalenca CMV viremije je 5,8 %. Ti bolniki se dalj časa zdravijo v bolnišnici in imajo značilno večjo smrtnost *(32)*.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK VENTILATORSKE PLJUČNICE

Poznavanje patogeneze VP omogoča izvajanje učinkovitih preventivnih ukrepov in izboljša preživetje bolnikov. Dejavniki tveganja so številni, vključujejo bolnika in postopke zdravljenja (tabela 1) *(25, 33-37)*.

Tabela 1. *Dejavniki tveganja za nastanek ventilatorske pljučnice (25, 33–37). SOFA – angl. Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II – angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, PEEP – angl. positive end expiratory pressure, blokatorji H_2 – zaviralci histaminskih receptorjev H_2.*

Lastnosti bolnika, ki večajo tveganje za nastanek ventilatorske pljučnice	Ukrepi in postopki zdravljenja, ki večajo tveganje za nastanek ventilatorske pljučnice
starost > 60 let	mehanska ventilacija > 2 dni
spol (moški)	globoka sedacija
SOFA ocena ≥ 3	vodoraven položaj telesa/prenizko vzglavje (< 30°)
APACHE II ob sprejemu ≥ 18	nujna endotrahealna intubacija
podhranjenost/hipoalbuminemija	reintubacija, samoekstubacija
kirurški poseg v zgornjem trebuhu/prsnem košu	prenizek tlak v mešičku tubusa (< 20 cm H_2O)
poškodbe, opekline	pogosta menjava cevi respiratorja (< 48 ur)
motnje zavesti	PEEP
disfagija	bronhoskopija
bakterijska kolonizacija zgornjih dihal	traheotomija
sinusitis	torakalna drenaža
kolonizacija želodca	nazogastrična sonda
aspiracija želodčne vsebine	zaviralci protonske črpalke, blokatorji H_2 (↑ pH)
stresni ulkus s krvavitvijo	antibiotiki
kronične pljučne bolezni	imunosupresivna zdravila
srčne bolezni	mišični relaksansi
živčno-mišične bolezni	transfuzija eritrocitov (> 4 enote)
	enteralna hrana
	transport bolnika iz intenzivne enote

DIAGNOZA

Diagnoza VP pri kritično bolnem je težka zaradi nespecifičnih kliničnih in rentgenoloških znakov okužbe ter slabe občutljivosti diagnostičnih metod ob antibiotičnem zdravljenju. Sistemske znake okužbe povzročajo tudi druga stanja, pri katerih se sproščajo citokini npr. poškodbe, operacije, pankreatitis, globoka venska tromboza, pljučna embolija, pljučni edem in pljučni infarkt *(6, 37)*. Razlikovanje med kolonizacijo in okužbo je težko *(38)*. Zlatega standarda za diagnozo ni. Le-ta temelji na kombinaciji kliničnih, rentgenoloških in mikrobioloških kriterijev.

Klinična diagnoza

Johansonovi kriteriji vključujejo novo nastale ali progresivne infiltrate na pljučih ter najmanj dva od treh kliničnih znakov: temperatura > 38 °C, levkocitoza/levkopenija in purulenten sekret iz dihal *(6, 39)*. Ta definicija ima visoko občutljivost in majhno specifičnost. Komaj ena tretjina kliničnih diagnoz je bila potrjena s kvantitativnimi mikrobiološkimi preiskavami *(3)*. Pugin in sodelavci so postavili kriterije za merjenje klinične pljučne infekcije (angl. *Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS*), ki vključujejo šest parametrov (tabela 2) *(37, 39, 40)*.

Tabela 2. *Kriteriji Clinical Pulmonary Infection Score (37, 39, 40). ARDS – akutni respiratorni distresni sindrom (angl. acute respiratory distress syndrome), PaO_2/FiO_2 – razmerje med parcialnim tlakom kisika v krvi in deležem vdihanega kisika.*

Parameter	Vrednost	Točke
temperatura [°C]	≥ 36,5 in ≤ 38,4	0
	≥ 38,5 in ≤ 38,9	1
	≥ 39,0 in ≤ 36,0	2
levkociti [celice/µl]	≥ 4000 in ≤ 11000	0
	< 4000 ali > 11000	1
	in nesegmentirani ≥ 500	2
trahealni sekret	malo (< 14+)	0
	zmeren (≥ 14+)	1
	in gnojen	2
oksigenacija (PaO_2/FiO_2)	> 240 ali ARDS	0
	≤ 240 in ni ARDS	2
RTG pljuč	brez infiltratov	0
	difuzni/neenakomerni infiltrati	1
	lokalizirani infiltrati	2
trahealni aspirat	≤ 1 ali nič bakterij	0
(kultura, semikvantitativno)	> 1+	1
	in pozitiven razmaz po Gramu >1+	2

Pri CPIS > 6 je verjetnost VP zelo velika. Potrebna je še mikrobiološka diagnostika. Pri vrednosti 6 je občutljivost 72-odstotna in specifičnost 85-odstotna *(41)*. Pri CPIS ≤ 6 in veliki verjetnosti VP so potrebne mikrobiološke preiskave. Pri CPIS ≤ 6 in majhni verjetnosti za VAP je treba iskati druge vzroke okužbe. CPIS ponovno ocenimo po 72 urah, ko je zaključena mikrobiološka diagnostika. To nam pomaga pri nadaljevanju antibiotičnega zdravljenja *(6)*.

Rentgenološka diagnostika

Rentgenogram pljuč je pri VP nespecifična preiskava. Običajno pokaže asimetrične pljučne infiltrate, ki se lahko pojavijo tudi pri drugih stanjih npr. asimetrični pljučni edem, pljučna embolija, lobarne/subsegmentne atelektaze, kontuzija pljuč, krvavitev v pljuča, kemični pnevmonitis, reakcija na zdravila itd. *(6, 39)*. Multivariatna analiza je pokazala, da je zračni bronhogram edini rentgenološki znak, ki neodvisno napove VP *(42)*.

Mikrobiološka diagnostika

Mikrobiološka diagnoza VP temelji na neposrednem mikroskopskem pregledu ter kvalitativni in kvantitativni kulturi sekreta spodnjih dihal, ki ga odvzamemo z nebronhoskopsko ali bronhoskopsko tehniko (tabela 3) *(6, 43)*. Vzorci za kulturo se odvzamejo pred začetkom ali zamenjavo antibiotičnega zdravljenja (nespremenjeno zdravljenje v zadnjih treh dneh).

Tabela 3. *Diagnostične metode odvzema mikrobioloških vzorcev iz dihal (6, 43). CFU – kolonijska enota (angl. colony-forming unit).*

Tehnika	Metoda	Mejna pozitivna vrednost
neinvazivna (minimalno invazivna)	traheobronhialni aspirat	$\geq 10^5$ CFU/ml
minimalno invazivna –nebronhoskopska	bronhoalveolarno mini-izpiranje	$\geq 10^3$ CFU/ml
invazivna – bronhoskopska	metoda zaščitenega krtačenja	$\geq 10^3$ CFU/ml
	bronhoalveolarno izpiranje	$\geq 10^4$ CFU/ml

Po 48–72 urah prilagodimo empirično antibiotično zdravljenje VP glede na rezultate mikrobioloških preiskav. Kvantitativne kulture imajo pri tem prednost pred kvalitativno analizo. Kvantitativne kulture so lahko lažno pozitivne pri KOPB in bronhiolitisu *(6)*.

Nekatere raziskave kažejo, da imajo bronhoskopsko odvzeti vzorci večjo občutljivost in specifičnost kot kvantitativna analiza traheobronhialnega aspirata, druge tega ne potrjujejo *(44, 45)*. Neposredni mikroskopski pregled kužnine (razmaz po Gramu) ni zanesljiv za zgodnjo prilagoditev empiričnega antibiotičnega zdravljenja. Duflo s sodelavci je v raziskavi ugotovil popolno ujemanje med neposrednim mikroskopskim pregledom in kvantitativno kulturo (bronhoalveolarno izpiranje (angl. *bronchoalveolar lavage, BAL*)) v 39 %, delno ujemanje v 28 % in neujemanje v 33 % *(46)*.

Biooznačevalci

Biooznačevalci za diagnozo VP so C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (angl. *procalcitonin*, PCT) in topen sprožilni receptor na mieloičnih celicah 1 (angl. *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1*, sTREM-1) *(39)*. Mejna vrednost CRP v serumu 96 mg/l je pomembna za diagnozo VP (občutljivost 87 %, specifičnost 88 %) *(47)*. Visoke vrednosti pomenijo slabo prognozo. PCT < 0,25 µg/l pri bolnikih brez kliničnih znakov težke okužbe je varna meja za ukinitev antibiotičnega zdravljenja. PCT ≥ 0,5 µg/l je znak za aktivno bakterijsko okužbo in je potrebno antibiotično zdravljenje *(48)*. PCT je zgodnji označevalec za VP, saj je povišan povprečno dva dni pred kliničnimi znaki *(49)*. sTREM-1 je povišan v bronhoalveolarnem izpirku in kondenzatu izdihanega zraka bolnikov s pljučnico ter v plazmi bolnikov s sepso. sTREM-1 v tekočini BAL je povišan že šest dni pred postavitvijo diagnoze *(15, 50)*. Pomemben biooznačevalec je tudi galaktomananski antigen v bronhoalveolarni tekočini (angl. *bronchoalveolar lavage galactomannan*, BAL-GM) za diagnozo VP, ki jo povzroča *Aspergillus* spp. *(19)*.

Hemokultura in plevralna tekočina

Pri VP preidejo mikroorganizmi v kri in plevralno tekočino v manj kot 10 %. Vloga teh mikrobioloških preiskav je zato pri diagnozi omejena *(6, 18)*.

ZDRAVLJENJE

Pri kliničnem sumu na pljučnico čim prej začnemo empirično antibiotično zdravljenje. Pri tem upoštevamo priporočila ATS/IDSA *(14)*, čas nastanka pljučnice, dejavnike tveganja za odporne mikroorganizme

in lokalno občutljivost bakterij (tabela 4). Težko potekajočo ZBP zdravimo s kombinacijo betalaktamskega antibiotika in azitromicina ali respiratornega kinolona, npr. levofloksacina *(13)*. Tveganje za odporne mikroorganizme je pri pozni obliki BP in VP ter z zdravstvom povezani ZBP. 48–72 ur kasneje prilagodimo antibiotično zdravljenje (zožimo spekter, zmanjšamo število zdravil) glede na izvide mikrobioloških preiskav. Neustrezno ali odloženo empirično antibiotično zdravljenje značilno poveča smrtnost VP *(39, 51, 52)*.

Tabela 4. *Začetno empirično zdravljenje za ventilacijsko pljučnico (6). MRSA – na meticilin odporni Staphylococcus aureus (angl. methicillin-resistant S. aureus).*

Ventilatorska pljučnica brez dejavnikov tveganja za večkratno odporne bakterije	Ventilatorska pljučnica z dejavniki tveganja za večkratno odporne bakterije
ceftriakson ali levofloxacin/moxifloxacin/ciprofloxacin ali ampicilin/sulbaktam ali ertapenem	antipsevdomonasni cefalosporin (cefepim, ceftazidim) ali antipsevdomonasni karbapenem (imipenem, meropenem) ali betalaktam/inhibitor betalaktamaze (piperacilin-tazobaktam) in antipsevdomonasni florokinolon (ciprofloxacin, levofloxacin) ali aminoglikozid (amikacin/gentamicin/tobramycin) in linezolid ali vankomicin (če so dejavniki tveganja za MRSA)

Trajanje antibiotičnega zdravljenja je odvisno od kliničnega poteka okužbe, povzročitelja in imunske oslabelosti bolnika. Pri dobrem kliničnem odgovoru se priporoča 7–10 dni, zlasti če je povzročitelj *S. aureus* ali *H. influenzae*. Pri nekrozantni pljučnici ali okužbi s po Gramu negativnimi nefermentativnimi bacili (*P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.) je potrebno zdravljenje 14–21 dni *(6, 25)*.

Invazivno pljučno aspergilozo zdravimo z vorikonazolom. Druga možnost je liposomalni amfotericin B v odmerku 3 mg/kg/dan. Običajno je potrebna tudi kirurška odstranitev nekrotičnega tkiva *(53)*.

ZAKLJUČEK

Bolnišnična pljučnica je druga najpogostejša bolnišnična okužba v enotah za intenzivno zdravljenje. Razvije se pri 8–28 % bolnikov na mehanski ventilaciji. Smrtnost je 24–76 %. Patogenetski mehanizmi so bakterijska kolonizacija sluznic, tvorba biofilma na površini endotrahealnega tubusa in aspiracija kontaminiranega sekreta v spodnja dihala. Zlatega standarda za diagnozo ni. Hitro in pravilno empirično antibiotično zdravljenje izboljša preživetje bolnikov. Pomembno je poznavanje dejavnikov tveganja in dosledno izvajanje preventivnih ukrepov.

LITERATURA

1. Wilson R, Pitt T, Taylor G, et al. Pyocyanin and 1-hydroxyphenazine produced by Pseudomonas aeruginosa inhibit the beating of human respiratory cilia in vitro. J Clin Invest. 1987; 79 (1): 221–9.
2. Nicod LP. Pulmonary defence mechanisms. Respiration. 1999; 66 (1): 2–11.
3. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. Respir Care. 2005; 50 (6): 725–39.
4. Zeiher BG, Hornick DB. Pathogenesis of respiratory infections and host defenses. Curr Opin Pulm Med. 1996; 2 (3): 166–73.
5. Reynolds HY. Respiratory infections may reflect deficiencies in host defense mechanisms. Dis Mon. 1985; 31 (2): 1–98.
6. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al. Ventilator-associated pneumonia: a review. Eur J Intern Med. 2010; 21 (5): 360–8.
7. Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, et al. Management and prevention of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens. Expert Rev Respir Med. 2012; 6 (5): 533–55.
8. Randhawa AK, Hawn TR. Toll-like receptors: their roles in bacterial recognition and respiratory infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008; 6 (4): 479–95.
9. Craig A, Mai J, Cai S, et al. Neutrophil recruitment to the lungs during bacterial pneumonia. Infect Immun. 2009; 77 (2): 568–75.
10. Emmi V. [Guidelines for treatment of pneumonia in intensive care units]. Infez Med. 2005; Suppl: 7–17. V italijanščini.
11. CAPNETZ STIFTUNG – Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumoniae [internet]. Hannover: CAPNETZ STIFTUNG; 2012 [citirano 2013 Okt 20]. Dosegljivo na: http://www.capnetz.de/html/home
12. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010). Zdrav Vestn. 2010; 79: 245–64.
13. De Pascale G, Bello G, Tumbarello M, et al. Severe pneumonia in intensive care: cause, diagnosis, treatment and management: a review of the literature. Curr Opin Pulm Med. 2012; 18 (3): 213–21.
14. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the managament of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171 (4): 388–416.
15. Falcone M, Venditti M, Shindo Y, et al. Healthcare-associated pneumonia: Diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia. Int J Infect Dis. 2011; 15: e545–50.
16. Amin A, Kollef MH. Health care-associated pneumonia. Hosp Pract. 1995; 38 (3): 63–74.
17. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med. 1998; 129 (6): 433–40.
18. Chastre J, Fagon JY. Ventilator associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165 (7): 867–903.
19. Bassetti M, Taramasso L, Giacobbe DR, et al. Management of ventilator associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012; 10 (5): 585–96.
20. Giraldo AL, Sialer S, Esperatti M, et al. Viral reactivated pneumonia during mechanical ventilation: is there need for antiviral treatment? Front Pharmacol [internet]. 2011 [citirano 2013 Okt 20]; 2 (66): 1–7. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210442/
21. Woods DE, Straus DC, Johanson WG, et al. Role of salivary protease activity in adherence of Gram negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. J Clin Invest. 1981; 68 (6): 1435–40.
22. Grap MJ, Munro CL, Unoki T, et al. Ventilator associated pneumonia: the potential critical role of emergency medicine in prevention. J Emerg Med. 2012; 42 (3): 353–62.
23. Fernandez JF, Levine SM. Technologic advances in endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia. Chest. 2012; 142 (1): 231–8.
24. Kollef MH. The prevention of ventilator associated pneumonia. N Engl J Med. 1999; 340 (8): 627–34.
25. Cavalcanti M. Valencia M, Torres A. Respiratory nosocomial infections in the medical intensive care unit. Microbes Infect. 2005; 7 (2): 292–301.
26. Cardenosa Cendrero JA, Sole Violan J, Bordes Benitez A, et al. Role of different routes of tracheal colonisation in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. Chest. 1999; 116 (2): 462–70.
27. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, et al. The stomach is not a source for colonisation of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. Chest. 1994; 105 (3): 878–84.
28. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. Crit Care [internet]. 2012 [citirano 2013 Okt 20]; 16 (3): R93.

29. Inglis TJ. Evidence for dynamic phenomena in residual tracheal tube biofilm. Br J Anaesth. 1993; 70 (1): 22-4.
30. Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial-fungal interactions. Nat Rev Microbiol. 2010; 8 (5): 340-9.
31. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, et al. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic and pathologic features in 20 patients. Ann Intern Med. 1982; 97 (6): 813-20.
32. Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2003; 31 (7): 1923-9.
33. Bueno Cavanillas A, Delgado Rodriguez M, Lopez Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. Crit Care Med. 1994; 22 (1): 55-60.
34. Kollef MH. Ventilator associated pneumonia. A multivariate analysis. JAMA. 1993; 270 (16): 1965-70.
35. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. Respir Care. 2003; 48 (7): 681-8.
36. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, et al. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? Crit Care Med. 2004; 32 (3): 666-74.
37. Alp E, Voss A, Ventilator associated pneumonia and infection control. Ann Clin Microbiol Antimicrob [internet]. 2006 [citirano 2013 Okt 20]; 5: 7. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1540438/
38. Fagon JY. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2011; 15 (2): 130.
39. Rea-Neto A, Nazah CY, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator associated pneumonia: a systematic review of the literature. Crit Care [internet]. 2008 [citirano 2013 Okt 20]; 12 (2): R56. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2447611/
40. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator associated pneumonia: The clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. Clin Infect Dis [internet]. 2010 [citirano 2013 Okt 20]; 51 Suppl 1: S131-5. Dosegljivo na: http://cid.oxfordjournals.org/content/51/Supplement_1/S131.long
41. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152 (6 Pt 1): 1982-91.
42. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? Respir Care. 2005; 50 (6): 714-21.
43. Dandagi GL. Nosocomial pneumonia in critically ill patients. Lung India. 2010; 27 (3): 149-53.
44. Guler E, Kahveci F, Akalin H, et al. Evaluation of a clinical pulmonary infection score in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Signa Vitae. 2012; 7 (1): 32-7.
45. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator--associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162 (1): 119-25.
46. Duflo F, Allaourchiche B, Debon R, et al. An evaluation of the Gram stain in protected bronchoalveolar lavage fluid for the early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Anesth Analg. 2001; 92 (2): 442-7.
47. Povoa P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. Clin Microbiol Infect 2005; 11 (2): 101-8.
48. Shebabi Y, Seppelt I. Pro/con debate: Is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? Crit Care [internet]. 2008 [citirano 2013 Okt 20]; 12 (3): 211. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2481434/
49. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primarx care. Br J Gen Pract. 2007; 57 (540): 555-60.
50. Phua J, Koay ES, Zhang D, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. Eur Respir J. 2006; 28 (4): 695-702.
51. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156 (1): 196-200.
52. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. 1999; 115 (2): 462-74.
53. Maertens J, Meersseman W, Van Bleyenbergh P. New therapies for fungal pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22 (2): 183-90.

Primož Karner[1]

Okužbe, povezane z zdravstvom, pri imunsko oslabljenih bolnikih

Healthcare Associated Infections in Immunocompromised Hosts

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, povezane z zdravstvom, imunsko oslabel bolnik

Okužbam, povezanih z zdravstvom, so še posebej izpostavljeni bolniki z oslabljeno imunostjo, katerih število se s staranjem prebivalstva in razvojem medicine povečuje, hkrati pa imajo ti bolniki več stikov z zdravstvenim sistemom, kar prinaša večje tveganje za okužbe. Med njimi so še posebej nevarne tiste, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije. Tveganje za okužbo je preplet epidemioloških okoliščin in bolnikovih dejavnikov. Posebnost okužb pri imunsko oslabelih bolnikih sta neznačilna klinična slika, ki se pogosto prekriva z osnovno boleznijo, in težavna diagnostika, zaradi česar je okužba lahko prepozno spoznana in so izhodi zdravljenja slabši. Najbolj ogrožene skupine imunsko oslabelih bolnikov so bolniki s hematološkimi boleznimi, še posebej bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic, bolniki po presaditvi solidnih organov, bolniki s solidnimi tumorji, bolniki, okuženi z virusom človeške imunske pomanjkljivosti, in revmatološki bolniki, v širšem smislu pa tudi drugi bolniki, zdravljeni v intenzivnih enotah. Pri teh bolnikih okužbe prispevajo pomemben delež k visoki smrtnosti. Zanje so najbolj nevarne okužbe krvi in pljučnice. Najboljši ukrep za obvladovanje okužb je njihovo preprečevanje.

ABSTRACT

KEY WORDS: health care associated infections, immunocompromised host

Immunocompromised patients are at increased risk of acquiring healthcare-associated infections. The number of immunocompromised patients is growing as population is getting older and medical care becoming more complex. Consequently, interactions between patients and healthcare occur more frequently, and the number of infections caused by multiple resistant pathogens is increasing. Infections caused by these patogens are especially resistant to treatment and are usually severe. Risk for infection is a combination of epidemiologic and patient characteristics. An inflammatory response is impaired in immunocompromised patients, resulting in diminished clinical presentation that frequently overlaps with an underlying disease. Thus, an early diagnosis, a key for successful therapy, is much more difficult. The most affected groups of patients are those with hematologic malignancies, especially after steam cells transplantation, patients after solid organ transplantation, patients with solid tumors and HIV positive and rheumatologic patients. There is some grade of immunosuppression in almost all intensive care patients as well. Infections are an important factor that influences high mortality in these groups, with pneumonia and blood stream infections as the most lethal. The best way to control healthcare-associated infections is prevention.

[1] Asist. Primož Karner, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; primoz.karner@kclj.si

UVOD

Z razvojem invazivne medicine, staranjem prebivalstva, širjenjem metod zdravljenja rakavih in revmatoloških bolezni, pa tudi z razmahom transplantacijske medicine se veča število imunsko oslabljenih bolnikov (IOB), dovzetnih za okužbe, povezane z zdravstvom (OPZ). Bolniki se okužijo med zdravljenjem neke druge bolezni, okužba pa ni nujno pridobljena med bivanjem v bolnišnici. Zdravstvo se s sodobnejšo organizacijo namreč širi tudi na področja, ki jih neposredno ne povezujemo z zdravstvenim sistemom, kot so npr. ustanove za kronično oskrbo, hkrati pa se med njimi veča tudi pretok bolnikov. Posledice naštetega so tudi naraščajoča odpornost povzročiteljev proti protimikrobnim zdravilom, večja obolevnost, smrtnost in naraščanje stroškov zdravljenja.

ZNAČILNOSTI OKUŽB PRI IMUNSKO OSLABELIH BOLNIKIH

Značilnost okužb pri IOB je neznačilna klinična slika, ki jo lahko zamenjamo z drugo boleznijo, npr. z reakcijo presadka proti gostitelju, ali pa so pomembni deli klinične slike odsotni. Pri nevtropeničnem bolniku pljučnico težko potrdimo samo na podlagi rentgenske slike, ker infiltrata pogosto sploh ni, kakor tudi ni gnojavega izkašljaja. Zaradi slabega vnetnega odgovora povišana telesna temperatura okužbe ne spremlja vedno, za okužbo neznačilni pa so lahko tudi izvidi laboratorijskih preiskav, kar vodi v napačno ali nepravočasno postavljeno diagnozo. Nabor možnih povzročiteljev okužb pri IOB je večji, saj se z običajnih povzročiteljev razširi še na oportunistične. Invazivne pljučne aspergiloze ali pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jiroveci*, pri osebah z zdravim imunskim sistemom ne najdemo. Tudi zato je odločitev o pravilnem izkustvenem zdravljenju težja, težje in bolj dolgotrajno je tudi zdravljenje. Pogosto imamo občutek, da pri IOB s protimikrobnimi zdravili zgolj kupujemo čas do vzpostavitve lastne obrambe, kar je še posebej izraženo pri nevtropeničnih bolnikih. Zaradi zapletenega zdravljenja s številnimi zdravili, njihovega medsebojnega delovanja in neželenih učinkov ter pogostejših invazivnih posegov so pri IOB pogostejši tudi zapleti zdravljenja.

SKUPINE Z VELIKIM TVEGANJEM ZA OKUŽBE, POVEZANE Z ZDRAVSTVOM

Tveganje za okužbo je preplet epidemioloških dejavnikov in stopnje imunske oslabelosti, ki je odvisna od vrste in odmerka imunosupresivnih zdravil, trajanja zdravljenja, spremljajočih bolezni, prisotnosti nevtropenije, umetnih materialov in morebitne hkratne okužbe z virusi, ki slabijo imunski odziv, kot so citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (angl. *Epstein-Barr virus*, EBV), virus hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus*, HBV) in virus hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*, HCV), humani herpes virus 6, respiratorni sincicijski virus, človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV) in virus gripe. V skupino z največjim tveganjem za okužbo sodijo bolniki s hematološkimi boleznimi, prejemniki krvotvornih matičnih celic in čvrstih organov, rakavi bolniki, bolniki, okuženi s HIV, in bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila zaradi revmatološke bolezni.

Hematološki bolniki

OPZ najbolj ogrožajo hematološke bolnike po alogenični in avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic. Bolniki tvegajo, da med zdravljenjem vsaj enkrat zbolijo za življenjsko nevarno okužbo *(1)*. Tveganje je še posebej visoko v obdobju nevtropenije, saj je pojavnost najpogostejših okužb v obdobju nevtropenije tudi desetkrat večja *(2)*. Bolj ogroženi so bolniki po alogenični presaditvi, ker nevtropenija traja več časa (povprečno 18,1 dni), kot pri avtologni presaditvi (povprečno 9,6 dni) *(3)*. Najpogostejše so okužbe krvi, ki prizadenejo okrog 20 % bolnikov in so posledica vse večje uporabe osrednjih venskih katetrov, sledijo pljučnice in okužbe sečil (okrog 5 %). Incidenca pljučnice je pogostejša pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo kot pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo. Na pogostost pljučnice precej vplivajo pogoji bolnikove nastanitve ozi-

roma uporaba zmogljivih zračnih filtrov *(2)*. Pri etiološko opredeljenih pljučnicah med povzročitelji prevladuje *Aspergillus* spp, pri okužbah krvi koagulazno negativni stafilokoki in *Candida* spp, pri okužbah sečil pa enterobakterije. Med povzročitelji driske je najpogostejši *Clostridium difficille (4)*. Smrtnost pljučnice je visoka, tako pri virusnih kot pri bakterijskih in glivičnih povzročiteljih, ter lahko pri invazivni pljučni aspergilozi presega 90 % *(5)*. Uspešnejše je zdravljenje okužb krvi, kjer je smrtnost 31–36 % *(6)*.

Prejemniki čvrstih organov

Tveganje za OPZ se pri prejemnikih solidnih organov spreminja s časom od presaditve, s časom pa se spreminja tudi nabor povzročiteljev. Pri prejemnikih organov lahko zaradi diagnostičnih omejitev pri darovalcu dodatno možnost okužbe predstavlja tudi presadek. Najpogosteje se prejemnik preko presadka okuži z virusi iz družine herpesov (CMV, EBV, HSV), možne so tudi okužbe HBV, HCV, HIV, in z bacilom tuberkuloze. Ker bolniki, ki čakajo na presaditev, običajno potrebujejo več zdravstvene oskrbe, se pogosto kolonizirajo z odpornimi bolnišničnimi bakterijami. Te po presaditvi lahko povzročijo pljučnico, okužbe krvi, katetrov, hematomov, kirurških ran ali ascitesa. Sem sodijo predvsem proti meticilinu odporni stafilokoki (angl. *meticillin resistant Staphilococcus aureus,* MRSA), proti vankomicinu odporni enterokoki (angl. *vankomycin resistant Enterococci,* VRE), proti flukonazolu odporne kandide, *C. difficille*, večkratno odporne enterobakterije in aspergili. V prvem mesecu po presaditvi so OPZ tako predvsem posledica kirurških zapletov in prenosa povzročitelja s presadkom *(7)*. Pljučnica, ki jo povzroča *P. jiroveci,* je ob uporabi antibiotične zaščite v tem obdobju in tudi sicer redka, vendar zelo verjetno prihaja tudi do prenosa med bolniki ali prenosa iz bolnišničnega okolja na bolnika *(8)*. Tudi sami smo v zadnjem času opazili nekaj primerov okužb s *P. jiroveci* pri bolnikih s presajeno ledvico.

Bolniki s čvrstimi tumorji

Tveganje za OPZ je pri bolnikih s čvrstimi tumorji odvisno od vrste tumorja, vrste kirurškega posega, kakor tudi od zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem, ki lahko povzroči hudo vnetje sluznic, kar bakterijam olajša vstop v tkiva in kri. Zdravila, ki zavirajo delovanje kostnega mozga, lahko povzročajo nevtropenijo, ki je pomemben dejavnik tveganja za okužbo. Tudi če uporabljeni odmerki kemoterapevtika ne povzročijo nevtropenije, še vedno zavrejo celično in humoralno imunost. Na splošno pa je tveganje za OPZ pri bolnikih s solidnimi tumorji manjše kot pri bolnikih s hematološkimi vrstami raka. Najpogostejše okužbe so pljučnica (26 %), okužbe sečil (22 %) in okužbe krvi (20 %). Pogosteje kot pri ostalih skupinah IOB so okužbe, povzročene z več mikroorganizmi (31 %), in anaerobi. Najpogostejši povzročitelji so po Gramu pozitivne bakterije (42 %) *(9, 10)*. Po podatkih Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani je v letu 2012 med povzročitelji okužb krvi pri bolnikih, zdravljenih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, prevladovala *Escherichia coli*, ki je bila hkrati tudi najpogostejši klinični izolat, sledili so koagulazno negativni stafilokoki (24 %) in *Klebsiella pneumoniae* (9 %).

Bolniki, okuženi s HIV

Zaradi uspešnega protiretrovirusnega zdravljenja se daljša preživetje bolnikov, okuženih s HIV, ki imajo zato več spremljajočih kroničnih bolezni. Posledica je pogostejši stik z zdravstveno oskrbo in s tem večja možnost za OPZ. Ocenjujejo, da se bolnišnična okužba pojavi pri 8 % sprejetih bolnikov, bolj dovzetni pa so bolniki s koncentracijo celic T pomagalk, nižjo kot 200/mm^3. Najpogostejše so okužbe krvi, ki jih največkrat povzroča *Staphylococcus aureus*, smrtnost pa je štirikrat večja kot pri bolnikih, okuženih s HIV, ki take okužbe nimajo *(11)*. Pogostost bolnišnične pljučnice se je z uporabo učinkovitih protiretrovirusnih zdravil precej zmanjšala. Najpogostejši povzročitelji pljučnice so *Pseudomonas aeruginosa* (33 %), *S. aureus* (25 %) in *Streptococcus pneumoniae* (21 %). Smrtnost zaradi pljučnice je okrog 26 % *(12)*.

Revmatološki bolniki

Pri revmatoloških obolenjih se klinični sliki osnovnega obolenja in okužbe pogosto

prekrivata, zato je okužbo težje prepoznati in pogosto prihaja do zamude pri zdravljenju. Povzročitelji okužb so največkrat bakterije in redkeje oportunisti. Podvrženost okužbam je posledica tako imunske oslabelosti zaradi osnovne bolezni kot zdravil, ki se jih uporablja pri zdravljenju. Polovica teh bolnikov med zdravljenjem osnovne bolezni preboli vsaj eno okužbo, okužbe pa postajajo pogostejše z napredovanjem bolezni in uporabo invazivnih postopkov zdravljenja, kot je npr. artrocenteza. Pri bolnikih, zdravljenih s kortikosteroidi, so okužbe posledica okrnjene fagocitoze in deloma celične imunosti. Tveganje za okužbo se veča z odmerkom in s trajanjem zdravljenja. Citotoksična zdravila lahko povzročajo nevtropenijo. V eni izmed raziskav, ki je zajela 158 bolnikov, zdravljenih s kombinacijo ciklofosfamida in prednisolona, je kar 46 % bolnikov zbolelo s hudo okužbo *(13)*. Pri zdravljenju z biološkimi zdravili imajo bolniki več možnosti, da zbolijo zaradi tuberkuloze ali listerioze *(14, 15)*. Pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom sta *E. coli* in *S. aureus* najpogostejša povzročitelja okužb krvi. Najpogostejši povzročitelj invazivnih glivičnih okužb je *Aspergillus spp.*, sledijo mu *Cryptococcuss neoformans* in glive iz rodu kandida *(16)*. Pogoste so tudi mešane okužbe. Sodeč po nekaterih študijah, bi okužbe lahko bile celo vodilni vzrok smrti pri bolnikih s SLE, saj zaradi okužbe umre okrog četrtina bolnikov s sistemskim eritematoznim lupusom *(17)*.

ZAKLJUČEK

V prihodnosti se bomo še pogosteje srečevali z IOB. Ali se bomo pogosteje srečevali tudi z OPZ pri teh bolnikih, je v veliki meri odvisno od nas, zdravstvenih delavcev, in nadaljnjega razvoja medicine. Razvoj novih protimikrobnih zdravil je počasen, ukrepi za preprečevanje bolnišničnih okužb pa se še vedno izvajajo preveč ohlapno. Hkrati pa se pogosteje srečujemo z okužbami, ki jih povzročajo povzročitelji, nemalokrat odporni proti vsem znanim zdravilom. Težave ob zdravljenju takih okužb že zdaj čutimo zdravniki, še huje pa jih na lastni koži čutijo bolniki. Gotovo je eden izmed pomembnejših dejavnikov za uspešno zdravljenje tudi dobro poznavanje lokalnih epidemioloških razmer. Prevladuje vtis, da jih poznamo slabo in da se zavedamo samo trenutnih, ne pa tudi dolgoročnih posledic nepoznavanja.

LITERATURA

1. Perl TM, Chotani R, Agawala R. Infection control and prevention in bone marrow transplant patients. In: Mayhall CG, ed. Hospital epidemiology and infection control. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 1999. p. 803-44.
2. Dettenkofer M, Ebner W, Bertz H, et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003; 31 (9): 795-801.
3. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, et al. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: A multicenter project. Clin Infect Dis. 2005; 40 (7): 926-31.
4. Huoi C, Vanhems P, Nicolle MC, et al. Incidence of hospital-acquired pneumonia, bacteriemia and urinary tract infections in patients with haematological malignancies, 2004-2010: A surveillance-based study. PLoS One [internet]. 2013; [citirano 2013 Oct 10] 8 (3): e58121. Dosegljivo na: http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0058121
5. Singh N,David L. Paterson Aspergillus Infections in Transplant Recipients. Clin Microbiol Rev. 2005; 1 (18): 44-69.
6. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis. 2003; 36 (8): 1103-10.
7. Fishman JA. Infection in solid organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007; 357 (25): 2601-14.

8. Boer MGJ, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, et al. An outbreak of Pneumocystis jiroveci pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients: Interhuman transmission or a common environmental source? Clin Infect Dis. 2007; 44 (9): 1143-9.
9. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, et al. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2003; 37 (8): 1144-5.
10. El-Sharif A, Elkhatib WF, Ashour HM. Nosocomial infections in leukemic and solid-tumor cancer patients: distribution, outcome and microbial spectrum of anaerobes. Future Microbiol, 2012; 7 (12): 1423-9.
11. Frank U, Griffith J, Daschner FD, et al. Incidence and epidemiology of nosocomial infections in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 1997; 25 (2): 318-20.
12. Franzetti F, Grassini A, Piazza M, et al. Nosocomial bacterial pneumonia in HIV-infected patients: risk factors for adverse outcome and implications for rational empiric antibiotic therapy. Infection, 2006; 34 (1): 9-16.
13. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med. 1992; 116 (6): 488-98.
14. Van den Bosch F, De Keyser F, Joos R, et al. Reactivation of tuberculosis in 2 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab [abstract]. Arthritis Rheum 2001; 44: S78.
15. FDA. Safety update on TNF-α antagonists: infliximab and etanercept [internet]. Silver Spring (MD): U. S. Food and Drug Administration; 2013 [citirano 2013 Oct 10]. Dosegljivo na: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2_01_cber_safety%20_revision2.pdf
16. Barber CE, Barnabe C. Another Consequence of Severe Lupus: Invasive Fungal Disease. J Rheumatol. 2012; 39 (9): 1772-4.
17. Greenberg SB. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. Crit Care Clin. 2002; 18 (4): 931-56.

Rok Gašperšič[1], Manica Mueller - Premru[2]

Okužbe, povezane z zobozdravstvenimi ustanovami, in njihovo preprečevanje

Infections Associated with Dental Institutions and Their Prevention

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zobozdravstvena ambulanta, okužba, aerosol, sterilizacija, dezinfekcija

Bolniki v zobozdravstveni ordinaciji in zobozdravstveni delavci so med delom izpostavljeni številnim mikroorganizmom in so tudi sami izvor mikroorganizmov. V zobozdravstveni ambulanti se prenos okužbe lahko zgodi zaradi neposrednih stikov med osebami ali posredno zaradi prenosa s kapljicami, ki vsebujejo mikrobe, in z okuženimi predmeti. Vektorji prenosa so najpogosteje kapljice aerosola, ki nastajajo ob delovanju hitro vrtečih se inštrumentov, in neočiščeni, s krvjo ali z drugimi izločki kontaminirani inštrumenti. Pot okužbe je najpogosteje inhalacija aerosola. Zato se z vsakim bolnikom, ki pride v zobozdravniško ordinacijo, ravna kot s kužnim bolnikom in upošteva t. i. univerzalne ali standardne zaščitne ukrepe, ki zmanjšujejo možnost prenosa mikrobov med osebami. Med te sodijo priprava prostorov in opreme, ocena zdravstvenega stanja bolnika, uporaba aseptičnih tehnik pri vseh posegih pri vseh bolnikih, ustrezna osebna higiena in higiena rok, dosledna uporaba osebnih zaščitnih sredstev, cepljenje osebja, čiščenje, razkuževanje in sterilizacija instrumentov, čiščenje in razkuževanje površin in opreme, odstranjevanje mikroorganizmov v aparaturah, ustrezno ravnanje z odpadki in ustrezno ukrepanje ob incidentih. V zobozdravstvenih ustanovah, kjer dela osebje, ki se zaveda nevarnosti in možnosti okužb, kjer je zapisan sistem dela in vzpostavljen sistem obvladovanja okužb pri delu, so okužbe redke in obvladljive.

ABSTRACT

KEY WORDS: dental clinic, infection, aerosol, sterilization, disinfection

Patients in dental practice and dental workers may be exposed to microorganisms and many are themselves a source of microorganisms. In a dental clinic, the transmission of infection can occur due to direct contact between persons or indirectly due to the transfer of droplets containing micro-organisms and infected objects. The most frequent transfer vectors are aerosol droplets, generated by fast-rotating instruments, and contaminated instruments covered with blood or other secretions. The most common route of infection is through inhalation. Therefore, for every patient who comes to dental practice, universal or standard safeguards are respected in order to reduce the risk of microorganism transmission. These include the preparation of facilities and equipment; assessment of the patient; the use of aseptic techniques for all procedures in all patients; appropriate personal hygiene and hand hygiene; consistent use of personal protective equipment; vaccination of staff; cleaning, disinfection and sterilization of instruments; cleaning and disinfection of surfaces and equipment; removal of microorganisms in the dental unit; proper waste management

[1] Doc. dr. Rok Gašperšič, dr. dent. med., Center za ustne bolezni in parodontologijo, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Hrvatski trg 6, 1525 Ljubljana

[2] Prof. dr. Manica Mueller - Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

and adequate response to incidents. In the dental offices, where the staff is aware of the dangers and possibilities of infection, with a written system of work and established system of infection control, infections are rare and manageable.

UVOD

Bolniki v zobozdravstveni ordinaciji in zobozdravstveni delavci so med delom izpostavljeni številnim mikroorganizmom in so tudi izvor mikroorganizmov. Prenašajo se lahko patogeni mikroorganizmi, mikroorganizmi normalne flore in mikroorganizmi iz okolja. Izvor okužbe je najpogosteje bolnik, redkeje pa osebje ali pa okolje. V zobozdravstveni ambulanti se prenos okužbe lahko zgodi zaradi neposrednih stikov med osebami ali posredno zaradi prenosa s kapljicami, ki vsebujejo mikrobe, in z okuženimi predmeti. Vektorji prenosa so najpogosteje kapljice aerosola, ki nastajajo ob delovanju hitro vrtečih se inštrumentov, in neočiščeni, s krvjo ali z drugimi izločki kontaminirani inštrumenti. Pot okužbe je najpogosteje inhalacija aerosola. Pri večini zobozdravniških posegov se uporablja hitro vrteče se inštrumente, pri delovanju katerih vedno nastaja aerosol s kapljicami različnih velikosti. Kapljice, večje od 50 µm, hitro padejo na tla, manjše kapljice, ki predstavljajo večino aerosola, pa izhlapijo. V zraku zaradi tega še več ur ostajajo posušeni ostanki sline, sluzi in mikrobov *(1-3)*.

Bolniki z jasnimi znaki okužb, ki v okolico sproščajo veliko količino mikrobov, le izjemoma obiščejo zobozdravnika. Pogosteje v zobozdravstveno ambulanto pridejo okuženi ljudje brez izrazitih simptomov in znakov. Ti so lahko vir okužbe, ker so nosilci patogenih mikroorganizmov v inkubacijski dobi, v obdobju rekonvalescence, začasni ali trajni prenašalci mikroorganizmov. Zato se z vsakim bolnikom, ki pride v ordinacijo, ravna kot s kužnim bolnikom in upošteva t. i. univerzalne ali standardne zaščitne ukrepe, ki zmanjšujejo možnost prenosa mikrobov med osebami. Med osebjem so izpostavljeni zobozdravnik, zobna asistentka, zobni in rentgenski tehnik, pa tudi čistilno osebje *(1, 2)*.

NAČINI OKUŽBE V ZOBOZDRAVSTVU IN PRI ZOBOZDRAVSTVENIH POSEGIH

Najpogosteje bolezni ustne votline (zobni karies, parodontitis) nastanejo v neposredni povezavi z bakterijami normalne flore posameznega bolnika (tabela 1). Pri delu z bolnikom v zobozdravstveni ustanovi izjemoma pride do prenosa mikroorganizmov normalne flore, pogosteje pa pride do prenosa patogenih mikroorganizmov in mikroorganizmov iz okolja (tabela 2, tabela 3). Načini prenosa so zaradi posebnosti dela specifični.

Parenteralni prenos

Parenteralni način prenosa se zgodi ob neposrednem ali posrednem stiku s krvjo, slino ali z drugimi telesnimi tekočinami, v katerih se nahajajo mikroorganizmi. Ti mikroorganizmi pri bolniku, ki jih nosi v krvi, ob postopkih, ki povzročajo krvavitve, vstopijo v usta. Od tam se lahko s krvjo in telesnimi tekočinami, vključno s slino, prenesejo na druge osebe. Z okuženo krvjo se lahko prenese več kot 20 različnih mikroorganizmov. Najpomembnejši virusi, ki se tako prenašajo, so virus hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus,* HBV), virus hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus,* HCV) in človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV). Za okužbo je najbolj nevarna neposredna izpostavitev okuženi krvi ob vbodu z injekcijsko iglo ali drugimi ostrimi predmeti in drugim priborom ter izpostavitev zaradi obilnega onesnaženja gole poškodovane kože s krvjo ali slino *(4)*. S HBV okužene osebe imajo v mililitru krvi do 100 milijonov virusnih delcev, zaradi česar je za okužbo dovolj že zelo majhna količina krvi. Koncentracija virusnih delcev je najvišja v krvi okužene

osebe, manjša je v slini, kjer pa se količina lahko poveča zaradi krvavitve ali izločanja z gingivalno tekočino. Na enak način se prenašata HCV in HIV, vendar sta veliko manj nalezljiva *(4, 5)*. Zaradi uvedbe cepljenja v letu 1982 in drugih preventivnih ukrepov se je pojavnost okužbe s HBV pri zdravstvenih delavcih zelo zmanjšala. Možnosti zaščite s cepljenjem pri HCV in HIV ni, zato je pomembno upoštevati standardne zaščitne ukrepe. Verjetnost za okužbo zdravstvenega delavca s HIV po izpostavitvi kože je majhna (približno 0,33 %), po izpostavitvi sluznic pa še manjša (0,09 %) *(6-8)*. Razlitje telesnih tekočin po nepoškodovani koži ni nevarno *(6)*. Dokazanih okužb z virusom HIV je med zdravstvenimi delavci relativno malo, do leta 2003 je CDC poročal o 57 dokazanih okužbah s HIV pri zdravstvenih delavcih, od tega šest pri zobozdravstvenih delavcih, od leta 2006 pa primerov okužbe zdravstvenih delavcev s HIV ni bilo več *(6)*.

Prenos z dotikom

Drug način prenosa je prenos z dotikom oz. kontaktom oseb, površin, tekočin, razkužil in kontaminirane vode. Z rokami se lahko prenese stafilokoke, streptokoke, enterobakterije, psevdomonade in glive.

Kapljični prenos

Kapljični prenos je prenos z večjimi aerosoli (v zraku razpršena tekoča snov), ki se razpršijo do štiri metre daleč, ali pa aerogeni prenos z manjšimi aerosoli, ki dalj časa krožijo v zraku. Aerosoli pridejo v stik z očesno veznico, sluznico nosu ali ust. Kapljično se prenašajo nekateri herpes virusi (vključno virus herpes simpleks, citomegalovirus, virus Epstein-Barr - zadnja dva tudi parenteralno), respiratorni virusi, bakterije streptokoki in pnevmokoki, najserije, mikoplazme, legionele, aerogeno pa virus noric, virus ošpic, mikobakterije.

Fekalno-oralni prenos

Fekalno-oralni način prenosa, torej z okuženo hrano in vodo, se zgodi predvsem v primerih slabe higiene. Na ta način se prenašajo enterobakterije, enterokoki, enterovirusi, nekateri paraziti (tabela 2, tabela 3).

Tabela 1. *Normalna flora ustne votline pri zdravih odraslih in starejših otrocih.*

Starostno obdobje	Sestava normalne mikrobne flore
zdravi odrasli (starejši otroci)	**AEROBI** *Streptococcus mutans,sobrinus, sanguis* ... *Neisseria* spp. *Corynebacterium* spp. *Lactobacillus* spp. *Rothia* spp. *Capnocytophaga* spp.
	ANAEROBI *Actinomyces* spp. *Bacteroides* spp. *Prevotella* spp. *Porphyromonas* spp. *Fusobacterium* spp. *Treponema denticola, socranskii, vincetii, pectinovorum, macrodentium*

Tabela 2. *Pomembni mikroorganizmi, ki se lahko prenašajo v zobozdravstvu in način širjenja. K – širjenje z dotikom, P – parenteralni način širjenja, R – respiratorni način širjenja, A – aerogeni način širjenja, F – fekalno-oralni način širjenja, HIV – človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus), HBV – virus hepatitisa B, HCV – virus hepatitisa C, HSV – virus herpesa simpleksa, CMV – citomegalovirus, EBV – virus Epstein-Barr.*

Virusi	Bakterije	Glive	Paraziti
HIV – P	*Streptococcus pyogenes* – R, K	*Candida* spp. – K	*Toxoplasma* spp. – P
HBV – P	*Staphylococcus aureus* – K	*Cryptococcus neoformans* – R	*Entameba* spp. – F
HCV – P	*Streptococcus pneumoniae* – R	Dermatofiti – K	*Cryptosporidium* spp. – F
HSV, CMV, EBV – R, P	*Haemophilus influenzae* – R		
Virus influence, parainfluence – R	*Mycoplasma pneumoniae* – R		
Adenovirus – R	*Mycobacterium tuberculosis* – A		
Virusi mumpsa, rdečk – R	*Neisseria meningitidis* – R		
Virus ošpic, virus noric – A	*Legionella pneumophila*		
Enterovirusi – F	Enterobakterije, enterokoki – F		

Tabela 3. *Oportunistični mikroorganizmi v okolju in fekalni indikatorji.*

Po Gramu negativne bakterije	Po Gramu pozitivne bakterije	Glive	Paraziti
Pseudomonas aeruginosa	*Enterococcus faecalis, faecium*[a]	*Aspergillus* spp.	*Acanthameba* spp.
Aeromonas hydrophila	*Bacillus cereus*	*Penicillium* spp.	*Naegleria* spp.
Escherichia coli[a]	*Clostridium perfringens*	*Mucor* spp.	
Klebsiella spp.[a], *Enterobacter* spp.[a], *Serratia* spp.[a]			

[a] – *fekalni indikatorji.*

PREŽIVETJE MIKROORGANIZMOV V OKOLJU

Velika večina mikroorganizmov je manj občutljivih na zunanje vplive, kot predvidevamo. Na rokah, predmetih, napravah se zadržujejo od nekaj minut do več dni (tabela 4). To spoznanje velja tudi za viruse, ki preživijo od nekaj minut do več ur in dni na predmetih, krajši čas pa tudi na rokah, kadar so zavarovani v izločkih bolnika, kot so beljakovine, sluz, celice. HBV je obstojen v okolju pri sobni temperaturi en teden ali več (tabela 4) *(6-8)*. Ko je zunaj telesa, ga enostavno uničimo, če pride v stik z razkužili, kot so natrijev hipoklorit, kisline ali 70 % izopropanol. Uniči ga tudi toplotna obdelava več kot eno minuto nad 100 stopinj Celzija. HCV pri sobni temperaturi ohrani infektivnost do osem dni. Uniči ga enominutno segrevanje pri 75 stopinjah Celzija. Občutljiv je tudi na razkužila, vključno z antiseptiki *(9)*. Enterobakterije in psevdomonasi se razmnožujejo v vlažnem okolju, nekatere lahko celo v destilirani vodi in v razkužilih. Okužene raztopine so navidezno bistre. Stafilokoki se tedne do mesece zadr-

žijo na suhih površinah. Najbolj odporne proti zunanjim vplivom so bakterijske spore v okolju prisotnih rodov *Bacillus* in *Clostridium* (tabela 3, tabela 4) *(6-8)*. Z vidika preživetja mikrobov so še posebej problematični okuženi zobozdravniški instrumenti, saj mikrobe na površini pogosto pokriva organski matriks iz krvi, sline, ostankov tkiva in izločkov bakterij, kar poveča verjetnost njihovega preživetja med sterilizacijo.

Tabela 4. *Čas preživetja mikroorganizmov v okolju. HIV – virus človeške imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus), HBV – virus hepatitisa B, HSV – virus herpesa simpleksa, CMV – citomegalovirus.*

Mikroorganizem	Čas preživetja v okolju
HIV	dnevi do tedni
HBV	dnevi do tedni
HSV, CMV	ure do dnevi
respiratorni, enterični virusi	ure do dnevi
Neisseria meningitidis	ure do dnevi
Streptococcus pyogenes	dnevi do meseci
Staphylococcus aureus	tedni do meseci
Bacillus spp., *Clostridium* spp.	meseci do leta

PREPREČEVANJE OKUŽB V ZOBOZDRAVSTVU

Za uspešno preprečevanje prenosa mikroorganizmov med bolniki in zdravstvenim osebjem je treba pri vseh posegih pri vseh bolnikih upoštevati standardne zaščitne ukrepe za preprečevanje okužb, ki obsegajo:

- pripravo prostorov in opreme,
- oceno zdravstvenega stanja bolnika,
- uporabo aseptičnih tehnik pri vseh posegih pri vseh bolnikih,
- ustrezno osebno higieno in higieno rok,
- dosledno uporabo osebnih zaščitnih sredstev,
- cepljenje osebja,
- čiščenje, razkuževanje in sterilizacijo instrumentov,
- čiščenje in razkuževanje površin in opreme,
- odstranjevanje mikroorganizmov v aparaturah,
- ustrezno ravnanje z odpadki in
- ustrezno ukrepanje ob incidentih.

Priprava prostorov in opreme

Razpored prostorov in oprema v ordinaciji morajo ustrezati dejavnosti in strokovno-tehničnim in higienskim zahtevam. Natančno morajo biti določena čista in kontaminirana področja, vstop iz čistega področja v kontaminirano je pogojen z uporabo ustrezne zaščite, ki jo je treba pred prehodom iz kontaminiranega področja nazaj v čisto odstraniti. Opredeljene morajo biti poti kroženja oseb in materiala. Osebje, vključno z rentgenom in zobotehničnim laboratorijem, mora biti ustrezno izurjeno, se stalno izobraževati. Sistem dela in vzpostavljen sistem obvladovanja okužb pri delu morata biti v vsaki zobozdravstveni ustanovi zapisana, kar je tudi zakonsko določeno *(6, 7, 10-12)*.

Ocena zdravstvenega stanja bolnika

Zdravstveno stanje oseb, ki vstopajo v ambulanto, je treba oceniti med jemanjem anamneze in s kliničnim pregledom. Ob vsakem obisku je treba podatke o zdravstvenem stanju posodobiti z dodatnimi vprašanji.

Uporaba aseptičnih tehnik pri vseh posegih pri vseh bolnikih

Aseptično delo pomeni, da kri in telesne tekočine, izločke, poškodovano kožo in slu-

znice vseh bolnikov obravnavamo kot potencialno kužne, zato se jih dotikamo le z rokavicami. Vse, kar izhaja iz bolnikovih ust, je kontaminirano, vključno z aerosoli, ki kontaminirajo površine, ki niso v neposrednem stiku s slino ali z ustno sluznico. Sterilne instrumente in material si je treba pripraviti že pred posegom, ostalo naj nam poda asistentka. Uporabljamo čim več instrumentov in pripomočkov za enkratno uporabo. Razsoj infektivnega aerosola v okolico zmanjšata uporaba dobrega aspiratorja in gumijaste opne. Ostre predmete, ki so bili za enkratno uporabo, neposredno po uporabi brez vmesnih odlaganj in podajanja odložimo v namenske zbiralnike iz trde plastike. Pri delu naj bo čim manj podajanja instrumentov, da ne pride do poškodb oz. drugih incidentov. Instrumentov med delom ne odlagamo na razne površine. Hramba pripomočkov, ki se jih uporablja večkrat, mora biti izven področja kontaminacije.

Ustrezna osebna higiena in higiena rok in dosledna uporaba osebnih zaščitnih sredstev

Potrebna je ustrezna osebna higiena, higiena rok in dosledna uporaba osebnih zaščitnih sredstev. Pri običajnih posegih so zaščitna sredstva nesterilna, pri operativnih pa sterilna. Zaščitna sredstva, ki jih moramo uporabljati pri vseh posegih, so: zaščitna obleka, zaščitne rokavice, maska, očala, po potrebi pokrivalo. Minimalni tehnični pogoji za umivanje rok so: umivalnik, neagresivno mikrobiološko neoporečno tekoče milo, brisače za enkratno uporabo. Roke si umivamo higiensko, ob tem uporabljamo toplo vodo in milo. Roke si razkužimo vedno pred delom z vsakim bolnikom, preden si nadenemo rokavice, in po delu, ko jih snamemo. Razkuževanje je potrebno tudi po stiku s telesnimi tekočinami, kužnimi predmeti, pripomočki, površinami. Uporaba rokavic je pri opravljanju posegov v zobozdravstvu obvezna, za vsakega bolnika uporabimo nov par. Čeprav rokavice dobro ščitijo pred stikom z mikroorganizmi, ne ščitijo pred poškodbami z ostrimi predmeti, kot so igle, skalpeli. Rokavice zamenjamo tudi, če se nam med delom onesnažijo ali poškodujejo *(6)*. Pri zelo kužnih bolnikih in pri posegih, kjer je večje tveganje za predrtje, priporočajo dvojne rokavice.

Maske v zobozdravstvu uporabljamo za zaščito zobozdravnika pred mikroorganizmi iz sline in telesnih tekočin v aerosolih in za zaščito zobozdravnika in bolnika pred povzročitelji okužb dihal, ki se širijo kapljično in aerogeno. Aerosoli so različno velike kapljice vode, pomešane s slino, krvjo itd., razpršene v zraku. Nastajajo, ko voda hladi turbinske vrtalke pri brušenju, prepihavanju, poliranju. Aerosol prši v ustno votlino in iz nje. Kapljice, ki so večje kot 50 µm, se hitro posedejo na bližnje površine, manjše kapljice pa dalj časa lebdijo v zraku in jih lahko vdihnemo *(13)*. Zato uporabljamo kirurško masko (kriterij EN 149), ki mora prekrivati nos, usta in brado ter se prilegati obrazu. Slabo zaščiti stranske dele obraza. Nosimo jo pri vsakem posegu, kjer nastane aerosol. Uporabimo jo za en poseg do dve uri trajanja pri enem bolniku. Glede na učinkovitost ločimo tri stopnje mask, od P1 do P3. Maske P1 in P2 zadostujejo za zaščito pred kapljičnimi okužbami, ki se širijo s kašljanjem, kihanjem in slino. Maska P1 je učinkovita 78 %, maska P2 pa 92 %. Maska P3 uspešno ščiti tudi pred aerogenimi okužbami (ki se širijo po zraku) *(6, 7)*.

Očala so obvezna pri delu, kjer nastajajo aerosoli. Ker lahko le-ti pridejo v oči tudi od strani, morajo biti oblikovana tako, da zaščitijo tudi stranske dele obraza *(6, 7)*.

Čiščenje, razkuževanje in sterilizacija instrumentov in delovnih površin

Postopek čiščenja, razkuževanja in sterilizacije instrumentov in delovnih površin je odvisen od dejanske kontaminiranosti. Instrumente, ki se jih uporablja pri zobozdravniškem delu, se deli na kritične (pridejo v neposreden stik s krvjo), polkritične (pridejo v stik s slino in ustno sluznico) ter nekritične (pridejo v stik z nepoškodovano površino kože). Kritične instrumente je treba sterilizirati po vsaki uporabi, polkritične prav tako sterilizirati ali pa razkužiti z visoko učinkovitim razkužilom, nekritične instrumente se le razkuži. Od instrumentov so najbolj kontaminirani svedri, igle, brizge, lancete, ročniki in kolenčniki, puhalo za

zrak in vodo, aspirator sline, ultrazvočne naprave za odstranjevanje kamna. Kontaminirani so tudi odtisi, proteze, mostički, RTG-filmi, zloženci, vata, papir, kozarci, perilo. Kritične in polkritične instrumente po uporabi očistimo in razkužimo, nato jih pakiramo in steriliziramo. Tudi zunanje in notranje površine naprav z velikim številom obratov (turbine) in nasadnih instrumentov, ki se med uporabo kontaminirajo z bolnikovimi izločki, je treba očistiti in razkužiti. Ob vključitvi stroja z nasadnimi instrumenti je treba pred začetkom dela točiti vodo dve minuti po končanem delu pa pet minut. Po daljši uporabi se namreč lahko mikroorganizmi vsesavajo v cev stroja do globine 50 cm. S turbin in z nasadnih instrumentov po delu z vsakim pacientom z razkužilom obrišemo slino in kri. Iz puhala za vodo in zrak izpustimo vodo in zrak, kar naj traja 20 do 30 sekund. Nato nasadne instrumente razkužimo in osušimo ter naoljimo s pršilom, ki vsebuje čistilo in mazilo, ali pa vstavimo v aparat za nasadne instrumente, npr. Quattrocare®. Steriliziramo vse kritične in nekatere polkritične, tudi nasadne instrumente. Vsi omenjeni instrumenti in naprave so izdelane iz materialov, ki so toplotno obstojni in primerni za sterilizacijo z vlažno ali s suho toploto. Materiala, ki je deklariran za enkratno uporabo, ni dovoljeno resterilizirati. Izvajamo stalno fizikalno, kemično in biološko kontrolo. Vsaka zobozdravstvena ordinacija, ki izvaja dejavnost sterilizacije, mora imenovati odgovorno osebo. Vsi zaposleni, ki opravljajo sterilizacijo, morajo opraviti teoretično in praktično izobraževanje s preverjanjem znanja. Voditi moramo evidenco sterilizacije, ki zajema datum in uro, številko polnitve, material, ki se sterilizira, vrsto programa, nadzor (kontrola - indikator), osebo, ki je izvajala sterilizacijo, in podatke o opravljenih servisih *(6, 7, 14)*. Poudariti velja, da sterilnost instrumentov, ki se uporabljajo v zobozdravstvu, poleg samega procesa sterilizacije zagotavljajo tudi čiščenje instrumentov, pakiranje instrumentov ter ustrezno hranjenje instrumentov.

Površine v ordinaciji delimo na klinične kontaktne površine in na običajne površine. Med prve spadajo površine v neposredni okolici bolnika, ki se jih pogosto dotikamo z orokavičenimi rokami med posegom pri bolniku, in ki se neposredno kontaminirajo s krvjo, z izločki bolnika, aerosoli, s politjem, z dotikom bolnika in zato je tveganje za prenos okužbe veliko. Moramo jih razkuževati ali kombinirano čistiti in razkuževati po vsakem bolniku. Sem prištevamo umivalnik, pljuvalnik, mizice za instrumente, naslonjalo in ročaje zobozdravniškega stola, blazine za glavo, ročaje luči, stikala, kontejnerje za zobne materiale, rentgensko opremo, telefone, kljuke na vratih. Druge so tiste, ki niso v stiku z rokami in pripomočki za delo in niso v neposrednem stiku z bolnikom, zato je tveganje za prenos okužbe majhno. Te površine čistimo z vodo in detergentom (kationski, anionski). Sem spadajo tla, stene, omare.

Ustrezno ravnanje z odpadki

Urejeno mora biti tudi odstranjevanje odpadkov, ki ga ureja Pravilnik o ravnanju z odpadki, ki nastanejo pri opravljanju zdravstvene dejavnosti in z njo povezanih raziskavah, in Uredba o ravnanju z amalgamskimi odpadki *(15, 16)*. V zobozdravstvu nastaja več vrst odpadkov:

- neinfektivni ostri predmeti (klasifikacijska številka odpadka: 18 01 01), ki se zbirajo v za to namenjenih zbiralnikih,
- nevarni odpadki, ki zahtevajo posebno ravnanje pri zbiranju in odstranitvi (klasifikacijska številka odpadka: 18 01 03); to so ostri predmeti, ki so prišli v stik s krvjo in telesnimi tekočinami, in odpadki, ki vsebujejo kri in slino, tkiva, izpuljene zobe in ki se zbirajo v ustreznih zbiralnikih, ter
- odpadki, ki ne potrebujejo posebnega ravnanja (klasifikacijska številka odpadka: 18 01 04); to so nekrvavi zloženci, gaza, vata, papir, rokavice, maske, halje, kozarci, sesalci sline, plastične vrečke in prekrivala, ki jih lahko odlagamo v komunalni odpad.

Odstranjevanje mikroorganizmov v aparaturah

Voda v zobozdravniških stolih, ki se uporablja za hlajenje visokoobratnih turbin in nasadnih instrumentov z mikromotorjem, predstavlja posebno okolje in dodatno možnost prenosa okužbe. Uporablja se pitno vodo iz vodovodnega omrežja. Ustrezna je,

kadar ne vsebuje mikroorganizmov ali njihovih razvojnih oblik v številu, ki lahko predstavlja nevarnost za zdravje ljudi. Pitna voda ni sterilna, ampak lahko vsebuje 100–500 kolonijskih enot (angl. *colony-forming unit*, CFU) na mililiter. V 100 ml ne sme biti bakterije *Escherichia coli* in koliformnih bakterij. Večina mikroorganizmov, ki jih najdemo v vodi v majhnem številu (vodne heterotrofne bakterije), je nizko patogenih ali oportunistov, ki povzročajo okužbe samo v posebnih okoliščinah ali pri imunsko oslabelih. Posebnega pomena so *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp. in netuberkulozne mikobakterije, ki lahko rastejo v distribucijskih sistemih. Če voda zastaja v zobozdravstveni enoti in ni primerno filtrirana in razkužena, je lahko vir okužbe za osebje in bolnika *(6)*. V najbolj kontaminiranih sistemih so našli v vodi tudi do milijon bakterijskih celic na mililiter. Bakterije na stenah cevi tvorijo biofilme, kjer so bolj odporne proti antibiotikom in razkužilom. Voda v aerosolu, ki iz turbine prši pacientu v usta, in voda v klimatskih napravah je nevarna tudi za okužbe z bakterijo *Legionella* spp. *(13)*. Zdravstveni inšpektorat Slovenije je v letu 2010 opravil 535 analiz vode v zobozdravniških stolih. Mejna vrednost za *Legionella* je bila 10 CFU/100 ml. *Legionella* spp. so našli v 97 vzorcih, vendar je bilo, ker je bilo število bakterij majhno, zdravstveno tveganje nizko. *E. coli* so našli v osmih vzorcih, koliformne bakterije v 21 vzorcih, *P. aeruginosa* v 84 vzorcih. Skupno število mikroorganizmov pri 37 stopinjah Celzija je bilo preseženo v 300 vzorcih (poročilo Zdravstvenega inšpektorata).

Ustrezno ukrepanje ob incidentih

Incident oz. nezgoda je nenamerna poškodba (vbod, ureznina) z okuženim ostrim predmetom ali izpostavljenost sluznic oči, nosu ali ust krvi oz. aerosolu, ki nastane ob razpršitvi krvi, ali razlitje krvi ali telesnih tekočin s primesjo krvi po poškodovani koži ali po večjih površinah normalne kože in/ali sluznic. Raziskave kažejo, da večina incidentov ne privede do okužbe. V zdravstvu je najpogostejši incident perkutana poškodba z votlo iglo. Najpogosteje pride do poškodbe pri jemanju krvi, pri odstranjevanju igel v odpadek, pri delu s skalpelom, s šivalno iglo idr. V univerzitetnih bolnišnicah v ZDA ocenjujejo, da je letna incidenca poškodb z iglami in ostrimi predmeti 0,29 na zdravstvenega delavca *(17)*. V vsaki zdravstveni ustanovi mora biti vzpostavljen sistem obvladovanja okužb pri delu, ki vključuje pisna navodila za izvajanje prve pomoči ob incidentu, odgovorno osebo za evidentiranje in obravnavo incidentov, poročanje, ovrednotenje incidenta ter ustrezno zaščito po izpostavitvi HBV, HCV in HIV, svetovanje in klinično ter laboratorijsko spremljanje vseh oseb, ki so imele nezgodo *(3, 4, 7)*. Če pride do incidenta, na osnovi podatkov o vrsti kužnine, načinu izpostavitve in obsegu izpostavljenosti ocenimo, kakšno je tveganje oz. nevarnost za prenos HBV in/ali HCV in/ali HIV. Tveganje je lahko veliko, zmerno, majhno ali pa zanemarljivo. Veliko tveganje predstavlja globoka poškodba in neposredni stik z visoko koncentracijo virusa. Izvajamo vse ukrepe po algoritmu ravnanja ob stiku/politju s krvjo ali ob poškodbi z ostrim, krvavim predmetom pri zdravstvenih delavcih. Pri incidentih z velikim tveganjem izvajamo prvo pomoč, testiramo indeksnega bolnika in zdravstvenega delavca, svetujemo in, če je potrebno, takoj uvedemo postekspozicijsko profilakso.

ZAKLJUČEK

V zobozdravstvenih ustanovah, kjer dela osebje, ki se zaveda nevarnosti in možnosti okužb, kjer je zapisan sistem dela in vzpostavljen sistem obvladovanja okužb pri delu, so okužbe redke in obvladljive.

LITERATURA

1. Samaranayake L. Cross infection and control In: Samaranayake L. Essential microbiology for dentistry. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2003. p. 315–30.
2. Molinari JA. Infection control and personnel safety. In: Wilson TG, Kornman KS. Fundamentals of periodontics. 2nd ed.. Surrey: Quintessence Publishing; 2001: 238–54.
3. Mueller Premru M. Preprečevanje okužb v zobozdravstvu. Ljubljana: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo; 2012.
4. Matičič M. Hepatitis in zdravstveni delavci. In: Zbornik predavanj Infektološkega simpozija Ljubljana 2009; 2009 Mar; Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva: 2009. p. 123–32.
5. Tomažič J, Vovko T, Gorišek Miksić N. HIV in zdravstveni delavci. In: Zbornik predavanj Infektološkega simpozija Ljubljana 2009. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva; 2009. p. 111–22.
6. Miller CH, Palenik CJ. Infection control and management of hazardous materials for the dental team. 4th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2010.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and mortality weekly report. Guidelines for infection control in dental health-care settings [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2003 [citirano 30 Sep 2013]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5217a1.htm
8. Beltrami E, Williams IT, Shapiro CN, et al. Risk management of blood-borne infections in health care workers. Clin Microbiol Rev. 2000; 13 (3): 385–407.
9. Poljak M, Petrovec M. Virusi hepatitisa. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 75–109.
10. Zakon o zdravstveni dejavnosti. Uradni list RS št. 9/1992.
11. Zakon o nalezljivih boleznih. Uradni list RS št. 36/2006.
12. Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa za preprečevanje bolnišničnih okužb. Uradni list RS št. 74/1999.
13. Lešničar G, Žerdoner D. Aerogene in kapljične okužbe v zobozdravstvu. Zdrav Vestn. 2003; 72: 447–51.
14. Gliha M, Hegler I, Lunar M, et al. Higienski standardi v zobozdravstvu. Zobozdrav Vestn. 2004; 59: 53–60.
15. Pravilnik o ravnanju z odpadki, ki nastanejo pri opravljanju zdravstvene dejavnosti in z njo povezanih raziskavah. Uradni list RS št. 47/2004.
16. Uredba o ravnanju z amalgamskimi odpadki, ki nastanejo pri opravljanju zdravstvene dejavnosti. Uradni list RS št. 89/2008.
17. Lužnik Bufon T. Incident – možnost parenteralnega prenosa okužb pri zdravstvenih delavcih. Med Razgl. 2001; 40 Suppl 2: 129–36.

Tatjana Lejko Zupanc[1]

Okužbe v domovih za starejše občane

Infections in Nursing Homes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: domovi za starejše občane, bolnišnične okužbe, preprečevanje, diagnostika, večkratno odporne bakterije, raba antibiotikov

Starostniki v domovih za starejše občane zbolevajo za različnimi vrstami okužb, ki jih pogosto povzročajo proti antibiotikom odporni mikrobi. Okužbe pri starostnikih predstavljajo pomemben vzrok umrljivosti. Starostniki imajo zmanjšano odpornost, pogosto pa še pridružene kronične bolezni, zaradi katerih je potek okužbe lahko težji. Pogostnost okužb v domovih za ostarele občane je ponekod podobna prevalenci bolnišničnih okužb v akutnih bolnišnicah. Rezultati presečnih raziskav o rabi antibiotikov v evropskih domovih so pokazali, da v nasprotju s splošnim prepričanjem poraba antibiotikov v domovih za starejše občane ni tako velika, da pa obstajajo velike razlike v državi in tudi med posameznimi državami. Preprečevanje okužb v domovih je zapleteno zaradi posebnosti oskrbovancev, slabe kadrovske zasedenosti, slabših materialnih možnosti, pa tudi zaradi tega, ker starostniki v domovih prebivajo.

ABSTRACT

KEY WORDS: nursing homes, hospital-acquired infections, prevention, diagnostics, antibiotic consumption

Infections are an important cause of death in elderly people. Elderly have decreased immune response and numerous co-morbid illnesses which contribute to poor outcome of infections. The prevalence of infections in nursing homes is somewhat similar to that in acute hospitals. The residents in nursing homes have various infections often caused by multidrug resistant pathogens. Prevalence data on the use of antimicrobials in nursing homes show that at least in European nursing home the use of antimicrobials is not as high as previously thought but there are big differences between countries and between nursing homes in individual countries. Infection control in nursing homes is often hampered by special characteristics of residents, understaffing, and lack of material resources as well as by the fact that nursing homes are long-term dwelling environments for their residents.

[1] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

UVOD

Evropsko in tudi slovensko prebivalstvo se stara. Do leta 2060 bo delež oseb, starejših od 60 let, predstavljal že 30 % evropskega prebivalstva, leta 2008 je ta delež znašal 17 %. Osebe, starejše od 80 let, pa bodo do leta 2060 predstavljale 12 % evropskega prebivalstva (1). Prav ti ljudje zaradi številnih kroničnih bolezni pogosto potrebujejo pomoč pri vsakodnevnih življenjskih aktivnostih ali pa so celo popolnoma odvisni od nege in tuje pomoči. Domovi za starejše občane (DSO) so po eni strani negovalne ustanove, ki skrbijo za kronično bolne starostnike, po drugi strani pa lahko predstavljajo bivalno okolje za tiste starostnike, ki potrebujejo le malo ali nič pomoči. Njihova osnovna dejavnost je izvajanje institucionalnega varstva za starejše. V Sloveniji je skupaj 91 DSO, v njih je približno 18.500 oskrbovancev. Od tega je pet posebnih zavodov, v njih je približno 1.500 oskrbovancev. Javnih zavodov je 56 s približno 13.600 oskrbovanci, v 28 zasebnih domovih pa je približno 3.400 oskrbovancev. Za oskrbo in nego vseh teh oskrbovancev je v vseh DSO zaposlenih približno 8.000 ljudi. Povprečna starost oskrbovancev je 82 let, dve tretjini oskrbovancev sta starejši od 75 let, 13 % je starih 90 let ali več, žensk je približno 70 %. Približno polovica oskrbovancev v domovih je nepomična (2).

STARANJE IN DOVZETNOST ZA OKUŽBE

Staranje je povezano s slabšim imunskim odgovorom, zlasti na račun pešanja celične imunosti, zato so starejši ljudje na splošno manj odporni proti okužbam kot mlajši. Obenem imajo starostniki še različne kronične bolezni, od katerih nekatere neposredno vplivajo na odpornost proti okužbam. Koliko k večji dovzetnosti za okužbe prispeva sam proces staranja, koliko pa kronične bolezni, ni povsem jasno. Smrtnost zaradi nekaterih okužb (npr. okužbe dihal, sečil idr.) je vsaj trikrat večja kot pri mladih odraslih. To je posledica zmanjšane fiziološke rezerve, zmanjšane odpornosti, kroničnih osnovnih bolezni, zakasnitve v diagnostiki in zdravljenju, slabe tolerance za invazivne diagnostične in terapevtske posege, zakasnelega ali slabega odgovora na protimikrobno zdravljenje, večjega tveganja in pogostnosti bolnišničnih okužb ter večje pogostnosti škodljivih stranskih učinkov zdravil *(3)*. S starostjo povezane spremembe v metabolizmu pogosto povečajo pojavnost neželenih učinkov zdravil, sočasna uporaba več zdravil, tudi protimikrobnih, lahko povzroča pomembno neželeno medsebojno součinkovanje. V domovih za ostarele pogosto sobivajo za okužbe dovzetni, tudi sicer bolni oskrbovanci. V primeru slabšega nadzora nad okužbami so oskrbovanci teh ustanov podvrženi večjemu številu okužb, ki se tudi lažje širijo. To vodi v večjo porabo protimikrobnih zdravil in pospešuje razvoj odpornih bakterij *(4)*.

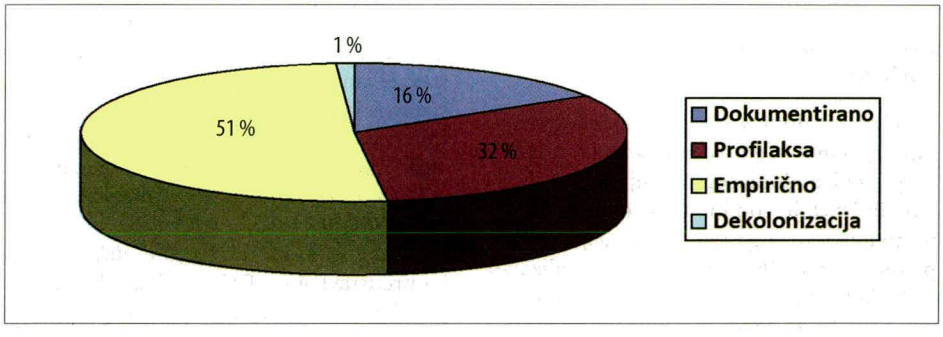
EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih iz literature prevalenca okužb v DSO variira 1,6–32 %, celokupna incidenca pa je 1,8–13,5 okužb na 1000 oskrbnih dni. Podatke je med posameznimi državami težko primerjati zaradi razlik v organizaciji in oblikah DSO ter razlik v načinu zdravstvene oskrbe *(4)*. V ZDA ocenjujejo, da je pogostnost okužb od tri do sedem okužb na 1000 oskrbnih dni oz. da se v domovih pojavi 1,6–3,8 milijona okužb na leto *(5)*. Na Norveškem so izvajali prevalenčne raziskave enkrat letno v treh letih. Povprečna pogostnost okužb je bila 6,5 % med več kot 13.000 oskrbovanci in je bila podobna kot med bolniki, hospitaliziranimi v bolnišnicah. Najpogostejše okužbe so bile okužbe sečil, sledile so okužbe dihal, pogoste pa so bile tudi okužbe kože in podkožja. Pogostnost okužb kirurških ran je bila večja kot pri kirurških bolnikih, ki niso bili oskrbovanci DSO *(6)*. Po zadnjih podatkih iz ZDA je imelo okužbo 12 % oskrbovancev v DSO in 10 % hospitaliziranih v hospicih. Najpogostejše okužbe so bile okužbe sečil (3,0–5,2 %), pljučnica (2,2–4,4 %) in celulitis (1,6–2,0 %) *(7)*.

Nekaj podatkov o prevalenci okužb v DSO v Sloveniji smo pridobili s sodelovanjem v dveh evropskih projektih. V evropski presečni raziskavi, ki je preučevala porabo antibiotikov v evropskih DSO, je sodelovalo skupaj pet slovenskih DSO. Rezultati preseč-

ne raziskave o porabi antibiotikov, izvedene v evropskih DSO leta 2009, so pokazali, da je bila prevalenca predpisovanja antibiotikov aprila 2009 6,5 %, novembra pa 5,0 %. Preko teh podatkov lahko posredno sklepamo tudi na prevalenco okužb. V Evropi najpogosteje predpisovani antibiotiki so bili metenamin (17,5 %), trimetoprim (11,4 %) in kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline (11,1 %) aprila ter kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline (12,2 %), nitrofurantoin (12,2 %) in metenamin (11,5 %) novembra *(8)*. Metenamin je uroantiseptik, ki se pogosto uporablja za profilakso okužb sečil v skandinavskih državah, čeprav ni prepričljivih podatkov o njegovi učinkovitosti *(9)*.

Razlike v deležu oskrbovancev, ki so prejemali antibiotike v evropskih domovih, so bile velike: 0–30,6 % (povprečno 6,5 %, srednja vrednost 5,6 %). Razlike so bile ne samo med državami, ampak tudi znotraj njih. Delež oskrbovancev s predpisanim antibiotikom v dveh časovnih obdobjih v slovenskih DSO je bil 1–7,4 %; povprečje v prvem obdobju je bilo 3,2 %, v drugem pa 2,7 %. Iz slike 1 je razvidno, da je bilo mikrobiološko dokumentiranih le 16 % epizod, zaradi katerih so oskrbovanci prejemali antibiotik. Izstopa velik delež profilaktično uporabljenih antibiotikov, kar pomeni, da je bil delež bolnikov z okužbami v DSO bistveno manjši kot pogostost predpisovanja antibiotikov.



Slika 1. *Razlogi za predpisovanje antibiotikov v DSO (8). Dokumentirano – predpisovanje antibiotikov zaradi mikrobiološko dokumentiranih epizod.*

Raziskava *Healthcare-associated infections in long-term care facilities* (HALT) se je pričela leta 2008. Leta 2009 je bila prevalenca okužb v evropskih DSO petodstotna. Od januarja do marca leta 2011 je enaka raziskava potekala v vseh 40 domovih (100-odstotni odgovor) v Frankfurtu v Nemčiji. V tej raziskavi je imelo od 3.732 znake okužbe in/ali so bili zdravljeni z antibiotiki 4,3 % oskrbovancev. Najpogostejše okužbe so bile okužbe sečil (1,2 %), sledile so okužbe dihal (1,1 %) in kože (0,7 %). Prevalenca rabe oralnih antibiotikov je bila 2,4 %. Med najpogosteje predpisanimi antibiotiki so bili kinoloni, cefalosporini in trimetoprim/sulfametoksazol *(10)*. Raziskava HALT je potekala tudi v slovenskih DSO. Prevalenca okužb je bila 3,3 % *(11)*.

NAJPOGOSTEJŠE OKUŽBE V DOMOVIH ZA STAREJŠE OBČANE

Obe evropski raziskavi sta pokazali, da okužbe sečil in okužbe dihal predstavljajo poglaviten razlog za predpisovanje antibiotikov v DSO. Predstavljale so 72 % antibiotikov, predpisanih za dokumentirane okužbe, 76 % antibiotikov, predpisanih empirično, in 94 %, predpisanih za profilakso *(8)*.

Okužbe sečil

Asimptomatska bakteriurija je pri oskrbovancih DSO prisotna pri 15–30 % moških in pri 25–50 % žensk. To je posledica številnih pridruženih bolezni, anatomskih in funk-

cionalnih nepravilnosti (npr. hipertrofija prostate) ali pojava nevrogenega mehurja zaradi nevroloških bolezni. Dodatno k temu prispevata še inkontinenca in prisotnost trajnega urinskega katetra. Okužbe sečil so pri oskrbovancih DSO pogosto neprepoznane, ker so simptomi borni, pogosto simptomov, značilnih za okužbo sečil, sploh ni. Najzanesljivejši znak je novo nastala inkontinenca in/ali zmedenost *(12)*. Najpogosteje izolirana bakterija je po podatkih slovenskih avtorjev *Escherichia coli*, in sicer v deležu 35,8–39,8 %. Odpornost proti ciprofloksacinu je velika (občutljivost pod 30 %), ni pa znano, kolikšna je razširjenost enterobakterij, ki izdelujejo encime betalaktamaze razširjenega spektra *(13)*.

Pljučnica iz domov starejših občanov

Pljučnica iz domov starejših občanov (angl. *nursing home-acquired pneumonia*, NHAP) je pljučnica domačega okolja pri oskrbovancih DSO. Je vodilni vzrok obolevnosti in pomemben razlog za hospitalizacijo (33–114 primerov na 1000 akutnih hospitalizacij) *(14)*. Velikokrat gre za terminalni dogodek pri sicer hudo kronično bolnem starostniku. Pogosto poteka netipično, kar je lahko razlog za pozno diagnozo. Pljučnica pri starostniku je pogostejša, težja in povezana z visoko smrtnostjo. Staranje vodi do slabšanja funkcije številnih organov, med drugim kardiorespiratornega in imunskega sistema. Prisotne so številne pridružene bolezni, zaradi katerih starostnik prejema več zdravil, zato so možne tudi interakcije z antibiotiki *(15)*. Povzročitelji so podobni kot pri zunajbolnišnični pljučnici oz. so to lahko tudi za bolnišnično okolje značilne bakterije, ki so pogosto odporne proti antibiotikom. Značilnosti teh pljučnic se med državami razlikujejo in odražajo intenzivnost zdravstvene oskrbe v DSO. Dejavniki tveganja za okužbo z večkratno odpornimi bakterijami so:

- nedavna hospitalizacija,
- znana kolonizacija z večkratno odpornimi bakterijami,
- slab funkcionalni status in
- visoka prevalenca večkratno odpornih bakterij v DSO.

Driska, ki jo povzroča *Clostridium difficile*

V okolju DSO se *Clostridium difficile* z lahkoto širi in danes predstavlja enega najpomembnejših povzročiteljev črevesnih okužb, povezanih z zdravstvom. Pogostnost pojavljanja *C. difficile* v DSO v Sloveniji ni znana. Po svetu pa poročajo o visoki incidenci in prevalenci teh okužb v zavodih in ustanovah kronične nege ter tudi o naraščanju pogostnosti *(17)*.

Bolezen zlasti pri starostnikih poteka v težki obliki, pogosto se ponavlja in se lahko konča tudi s smrtjo bolnika. K težjemu poteku bolezni prispevajo različni dejavniki, kot so: pogosto jemanje antibiotikov, pogoste in dolge hospitalizacije, pogosta prisotnost osnovnih bolezni, uporaba nazogastrične in gastrične sonde za prehrano, uporaba sredstev, ki zmanjšujejo kislost želodčnega soka, s starostjo pogojeno zmanjšanje obrambne funkcije: zmanjšana kislost želodčnega soka, zmanjšan odgovor protiteles na okužbo s *C. difficile* in okvarjena fagocitoza, specifična za *C. difficile (18)*.

Okužbe, ki jih povzroča *C. difficile*, lahko predstavljajo v DSO velik epidemiološki problem, saj zahtevajo uporabo poostrenih higienskih ukrepov, ki v DSO velikokrat niso izvedljivi. Zaradi kognitivnih motenj bolnik pogosto ne sodeluje in tako predstavlja še večjo nevarnost za okolico. DSO mora imeti pisna navodila o preprečevanju okužbe s *C. difficile*, osebje pa mora biti s tem problemom seznanjeno.

PREPREČEVANJE OKUŽB V DOMOVIH ZA STAREJŠE OBČANE

Povprečni oskrbovanec DSO je starejša oseba s kognitivnimi ali funkcionalnimi motnjami. Del zdravstvene oskrbe se iz akutnih bolnišnic prenaša v domove, zato je problematika okužb pogosto podobna tistim v bolnišnicah. Domovi pa se vseeno po številnih značilnostih razlikujejo od bolnišnic. Razlike so tako glede akutnosti bolnikov, dostopnosti do laboratorija ali drugih preiskovalnih metod in načina plačevanja. Za večino oskrbovancev pričakujemo dolgotrajno bivanje v ustanovi, zato so pomembni dosto-

janstvo, udobje in bolnikove pravice, na kar pogosto pozabljamo. K dinamiki prenosa in nastanka okužb v DSO dodatno prispeva pogosto premeščanje iz akutnih v kronične ustanove in obratno. V DSO imamo opravka s tremi skupinami oskrbovancev *(4)*:

- Oskrbovanci na bolniškem oddelku so pri izvajanju osebne higiene in življenjskih potreb popolnoma odvisni od tuje pomoči. Ti bolniki so po navadi nepomični, imajo motnje požiranja, pogosto imajo vstavljene nazogastrične ali druge sonde, urinske katetre, so inkontinentni, slabše prehranjeni in pri njih obstaja večje tveganje za nastanek okužbe. Zaradi kroničnih bolezni, ki se pogosto akutno poslabšajo, so velikokrat za krajši ali daljši čas hospitalizirani, prejemajo več antibiotikov in so lahko kolonizirani z odpornimi bakterijami. Okužbe, ki se pojavljajo pri tej skupini bolnikov, so po nastanku, načinu prenosa in po povzročiteljih podobne pravim bolnišničnim okužbam, kar je treba upoštevati tudi pri preprečevanju okužb.
- Oskrbovanci, ki potrebujejo le delno nego, so manj ogroženi. Okužbe pri njih sodijo v tako imenovano kategorijo okužb, pridobljenih v povezavi z zdravstveno nego, ali pa so povsem podobne tistim iz domačega okolja. Pri načrtovanju ukrepov preprečevanja BO moramo upoštevati, da zaradi kognitivnih motenj oskrbovanci velikokrat pozabljajo na osnovna higienska načela.
- Zdravi starostniki, ki ne potrebujejo dodatne pomoči. Epidemiologija in izvor okužb je pri njih podobna kot pri tistih, ki niso v DSO. Pogosti so socialni stiki med oskrbovanci (npr. fizioterapija, delavnice, delovna terapija ipd.), kar lahko dodatno pripomore k širjenju okužb. Pri tej skupini je najbolj prisotna socialna komponenta bivanja v DSO, nepotrebni izolacijski ukrepi pa lahko močno poslabšajo kakovost življenja takega oskrbovanca.

V večini slovenskih DSO se ukvarjajo s preprečevanjem okužb, ki jih prištevamo med bolnišnične okužbe oz. okužbe, povezane z zdravstvenim sistemom. Po slovenski zakonodaji mora imeti DSO komisijo za obvladovanje bolnišničnih okužb in medicinsko sestro za obvladovanje bolnišničnih okužb (SOBO). SOBO je diplomirana medicinska sestra, ki se polni delovni čas (ali sorazmerni delež v manjših DSO) ukvarja z dejavnostjo obvladovanja in preprečevanja okužb in ki ima po možnosti opravljen podiplomski tečaj iz obvladovanja bolnišničnih okužb *(19)*.

Leta 2007 sta delovna skupina iz slovenskih DSO in delovna skupina Nacionalne komisije za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb (NAKOBO) skupaj pripravili delovna navodila, imenovana Navodila za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb v socialnovarstvenem zavodu, ki so v pomoč zaposlenim v DSO. Navodila obsegajo več poglavij *(20)*:

- epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb v DSO,
- doktrina izvajanja diagnostičnih, terapevtskih, negovalnih in drugih postopkov z večjim tveganjem okužb in higieno rok v DSO,
- doktrina sterilizacije, razkuževanja in čiščenja ter ravnanja z odpadki,
- doktrina ravnanja z bolniki, zdravstvenimi delavci in s sodelavci z okužbami,
- program zaščite zdravstvenih delavcev in zdravstvenih sodelavcev,
- program usposabljanja zdravstvenih delavcev in drugih zaposlenih in
- tehnični pogoji za izvajanje programa preprečevanja bolnišničnih okužb.

Strokovna priporočila so podobna kot za bolnišnice, v praksi pa jih je težko izvajati zaradi dolgotrajnega bivanja oskrbovancev, socialnih stikov, fizičnih in kognitivnih omejitev oskrbovancev pa tudi zaradi pomanjkanja zdravstvenega osebja in zmanjševanja sredstev za zdravstveno obravnavo *(21)*.

Osnovni ukrepi za preprečevanje okužb v DSO obsegajo higieno rok s poudarkom na razkuževanju, cepljenje in preprečevanje prenosa večkratno odpornih bakterij ter dobro osebno higieno. Navodila za higieno rok so za osebje enaka kot za osebje v bolnišnicah (osnova je razkuževanje z alkoholnimi razkužili), stanovalci naj bi si redno umivali roke. Treba je paziti, kako so razkužila nameščena, saj lahko zaradi demence ali pa slabovidnosti starostnik razkužilo popije in pride do zastrupitve *(22)*.

Če je bodoči stanovalec DSO nosilec ene od večkratno odpornih bakterij, je sprejem v DSO otežen, čeprav po navodilih Ministrstva za zdravje kolonizacija z večkratno odpornimi bakterijami ne sme biti ovira za sprejem ali premestitev v DSO. Nosilce večkratno odpornih bakterij pa odkrijemo tudi med samim bivanjem v DSO ali po vrnitvi iz bolnišnice. Stanovalca je težko osamiti, saj se želi vrniti v svojo sobo, ki mu pomeni dom, vendar pa je treba zaščititi druge sostanovalce v sobi. Osebje, stanovalci in obiskovalci morajo upoštevati navodila, zlasti glede higiene rok. V praksi opažamo, da je uporaba osebne zaščitne opreme nezadovoljiva, izvajanje higiene rok nedosledno in zato prihaja do prenosov okužb in večkratno odpornih bakterij znotraj DSO. Ukrepi osamitve v DSO so vprašljivi, saj ni dokazano, da bi preprečevali prenose, obenem pa močno vplivajo na kakovost življenja oskrbovanca. Pred napotitvijo nosilcev večkratno odpornih bakterij na načrtovani sprejem je treba bolnišnico obvestiti, da stanovalca takoj po sprejemu namestijo v sobo za osamitev.

Osebje v DSO mora biti cepljeno proti hepatitisu B. Cepljenje osebja proti gripi je priporočljivo. Možnost cepljenja proti gripi imajo tudi stanovalci DSO. Stanovalce bi bilo treba cepiti tudi proti pnevmokoknim okužbam. V eni od raziskav je bila dokazana signifikantno znižana celokupna smrtnost, smrtnost zaradi pljučnice in smrtnost zaradi kardiovaskularnih obolenj pri oskrbovancih, ki so bili cepljeni z obema cepivoma *(23)*. Za preprečevanje pljučnic priporočajo poleg drugih ukrepov dobro ustno higieno in redne obiske pri zobozdravniku.

ZAKLJUČEK

DSO so ustanove, v katerih prebivajo ljudje s specifičnimi potrebami in boleznimi, pa tudi s številnimi dejavniki tveganja za nastanek okužb. Problematika starostnikov, ki živijo v teh domovih, se močno razlikuje od tiste v domačem okolju, obenem pa tudi ni enaka tisti v akutnih bolnišnicah.

Podatki, pridobljeni iz raziskav, so pomembni tako na slovenski kot evropski ravni, saj se naše prebivalstvo stara. Čedalje večji delež evropskega prebivalstva potrebuje oskrbo v domovih za ostarele, zato bi morale biti tudi te ustanove deležne pomoči in spodbude za pravilno predpisovanje protimikrobnih zdravil in pomoč pri obravnavanju in preprečevanju okužb. Za doseganje tega cilja potrebujemo dobro poznavanje problemov patologije starostnikov, znanje o posebnostih povzročiteljev okužb, značilnih za domsko okolje, in njihovi odpornosti na protimikrobna zdravila.

LITERATURA

1. European Commission. Europe in figures - Eurostat yearbook 2010 [internet]. Luksemburg: Publications Office of the European Union; 2010 [citirano 2013 Okt 10]. Dosegljivo na: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-CD-10-220/EN/KS-CD-10-220-EN.PDF
2. EUGMS: Slovenia - zdravnik družinske medicine in dom starejših občanov [internet]. London: European Union Geriatric Medicine Society; 2012 [citirano 2013 Okt 10]. Dosegljivo na: http://www.eugms.org/index.php/53-seminal-papers/238-slovenia-sp1
3. Crossley KB, Peterson PK. Infections in the elderly. In: Mandell GL, Bennett JL, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 3517–23.
4. Lejko Zupanc T, Lotrič Furlan S. Okužbe v domovih za starejše občane. In: Beović B, Strle F, Čižman, M, eds. Infektološki simpozij; 2009 Mar; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF LJ; 2009. p. 195–201.
5. Smith PW, Bennett G, Bradley S, et al. SHEA/APIC guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility, July 2008. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29 (9): 785–814.

6. Andersen BM, Rasch M. Hospital-acquired infections in Norwegian long-term care institutions. A three-year survey of hospital-acquired infections and antibiotic treatment in nursing/residential homes, including 4500 residents in Oslo. J Hosp Infect. 2000; 46 (4): 288–96.
7. Dwyer LL, Harris-Kojetin LD, Valverde RH, et al. Infections in long-term care populations in the United States. J Am Geriatr Soc. 2013; 61 (3): 342–9.
8. McClean P, Hughes C, Tunney M, et al. Antimicrobial prescribing in European nursing homes. J Antimicrob Chemother. 2011; 66 (7): 1609–16.
9. Lee B, Simpson M, Craig J, et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. 2012 Okt 7 [citirano 2013 Okt 10]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2013. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003265.pub3/abstract. Številka vpisa: CD003265
10. Heudorf U, Boehlcke K, Schade M. Healthcare-associated infections in long-term care facilities (HALT) in Frankfurt am Main, Germany, January to March 2011. Euro Surveill [internet]. 2012 [citirano 2013 Okt 10]; 17 (35): Članek 20256 [približno 9 strani]. Dostopno na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20256
11. Lejko - Zupanc T, Kotnik - Kevorkijan B. Okužbe sečil pri oskrbovancih domov za starostnike. In: Reberšek Gorišek J, Kotnik Kevorkijan B, eds. 8. Bedjaničev simpozij; 2011 Maj 27–28; Maribor, Slovenija. Maribor: UKC Maribor, Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Združenje za infektologijo SZD; 2011. p. 41–52.
12. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: Results of a consensus conference. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001; 22 (2): 120–4.
13. Ribič H, Križan-Hergouth V, Sarjanović L. Odpornost bakterij proti antibiotikom pri oskrbovancih domov za starostnike. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij; 2010 Mar 26–27; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF LJ; 2010. p. 115–23.
14. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, et al. Hospitalized community acquired pneumonia in the elderly. Age and sex related patterns of care and outcome in the United States. Am J Resp Crit Care Med. 2002; 165 (6): 766–72.
15. Malin A. Review series: old age: pneumonia in old age. Chron Respir Dis. 2011; 8 (3): 207–10.
16. El-Solh AA. Nursing home acquired pneumonia: approach to management. Curr Opin Infect Dis. 2011; 24 (3): 148–51.
17. Crogan NL, Evans BC. Clostridium difficile: an emerging epidemic in nursing homes. Geriatr Nurs. 2007; 28 (3): 161–4.
18. Simor AE, Bradley SF, Strausbaugh LJ, et al. Clostridium difficile in long-term-care facilities for the elderly. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002; 29 (11): 696–703.
19. Kotnik Kevorkijan B. Organizacija službe za preprečevanje okužb v DSO. In: Lejko Zupanc T, Logar M, Mrvič T, eds. 1. učne delavnice o bolnišničnih okužbah v domovih in zavodih za starejše občane; 2011 Nov 18–19; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb UKC Ljubljana, Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2011. p. 11–8.
20. Delovna skupina za DSO, Delovna skupina za NAKOBO. Navodila za izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb v socialno varstvenem zavodu. Ljubljana: Skupnost socialnih zavodov RS; 2007.
21. Kolšek M, Petek Šter M. Vloga zdravnika družinske medicine pri obravnavi okužb v domovih starejših občanov. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij; 2010 Mar 26–27; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF LJ; 2010. p. 125–35.
22. Flanagan E, Chopra T, Mody L. Infection prevention in alternative healthcare settings. Infect Dis Clin North Am. 2011; 25 (1): 271–83.
23. Chan TC, Hung IF, Luk JK, et al. Prevention of mortality and pneumonia among nursing home older adults by dual pneumococcal and seasonal influenza vaccination during a pandemic caused by novel pandemic influenza A (H1N1). J Am Med Dir Assoc. 2012; 13 (8): 698–703.

Irena Klavs[1], Jana Kolman[2], Tatjana Lejko Zupanc[3], Božena Kotnik - Kevorkijan[4], Aleš Korošec[5], Mojca Serdt[6]

Razvoj slovenske nacionalne mreže za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO)

Development of the Slovenian National Network for the Surveillance of Healthcare-Associated Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, povezane z zdravljenjem, epidemiološko spremljanje, Slovenija

IZHODIŠČA. Na dokazih temelječe načrtovanje preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb (BO) in ocenjevanje naše uspešnosti je mogoče le na osnovi rezultatov epidemiološkega spremljanja. Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni koordinira epidemiološko spremljanje BO v Evropski uniji. V Sloveniji razvijamo mrežo za epidemiološko spremljanje BO (MESBO). METODE. MESBO bo, kot to priporoča Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni, izvajala najmanj tri različne komponente epidemiološkega spremljanja BO: ponavljanje nacionalnih presečnih raziskav BO; epidemiološko spremljanje okužb kirurških ran in epidemiološko spremljanje BO v enotah intenzivne terapije. REZULTATI. Leta 2011 smo izvedli drugo slovensko nacionalno enodnevno presečno raziskavo BO. Med 5.628 bolniki je na dan raziskave najmanj eno BO imelo 3,8 % bolnikov in dodatnih 2,7 % bolnikov je bilo na dan raziskave še vedno zdravljenih zaradi BO, kar pomeni prevalenco BO 6,4 %. Rezultati epidemiološkega spremljanja okužb kirurških ran, ki se je začelo leta 2013, še niso objavljeni. Načrtujemo epidemiološko spremljanje nekaterih BO v enotah intenzivne terapije. ZAKLJUČKI. V Sloveniji bomo z MESBO lahko spremljali nacionalne trende v pojavljanju BO. Nacionalno in mednarodno primerljivi rezultati epidemiološkega spremljanja BO pomembno prispevajo k oblikovanju na dokazih temelječih nacionalnih in mednarodnih strategij preprečevanja in obvladovanja BO.

[1] Izr. prof. dr. Irena Klavs, dr. med., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana; irena.klavs@ivz-rs.si

[2] Jana Kolman, dr. med., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

[4] Mag. Božena Kotnik - Kevorkijan, dr. med., Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[5] Aleš Korošec, univ. dipl. mikrobiol., Zdravstveno podatkovni center, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[6] Mojca Serdt, univ. dipl. mikrobiol., Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: healthcare-associated infections, surveillance, Slovenia

BACKGROUNDS. Evidence-based prevention, control of healthcare-associated infections (HAI) and evaluation of our impact is based on the results of HAI surveillance. The European Centre for Disease Prevention and (ECDC) coordinates standardized HAI surveillance in the European Union. In Slovenia, we are developing a network for HAI surveillance. METHODS. According to ECDC guidance, this HAI surveillance network will implement at least three different components for HAI surveillance: (a) repeated one day HAI prevalence surveys; (b) surveillance of surgical site infections; (c) surveillance of HAI in intensive care units. RESULTS. In 2011, we have conducted the second national one day HAI prevalence survey. Among 5,628 patients surveyed, 3.8% had at least one HAI on the day of the survey and additional 2.7% were still treated because of HAI, resulting in the prevalence of HAI of 6.4%. The results of surveillance of surgical site infections which started in 2013 have not been published yet. The surveillance of HAI in intensive care units is planned for the future. CONCLUSIONS. With the development of HAI surveillance network in Slovenia we will be able to monitor national trends in HAI. Nationally and internationally comparable results of HAI surveillance will contribute to evidence-based national and international strategies to prevent and control HAI.

IZHODIŠČA

Okužbe, povezane z zdravljenjem in v okviru teh predvsem bolnišnične okužbe (BO), predstavljajo velik javnozdravstveni problem v Sloveniji in Evropi *(1-4)*. Z dobro organiziranimi programi preprečevanja in obvladovanja BO v bolnišnicah lahko pomembno omejimo njihovo pojavljanje. Na dokazih temelječe načrtovanje preprečevanja in obvladovanja BO in ocenjevanje naše uspešnosti je mogoče le na osnovi rezultatov epidemiološkega spremljanja, ki je nujna aktivnost teh programov *(5)*.

Številne države članice Evropske unije (EU) so že razvile nacionalne sisteme epidemiološkega spremljanja BO, ki slonijo na epidemiološkem spremljanju BO v mrežah bolnišnic. Dejavnikom tveganja prilagojene ocene incidenčnih stopenj BO v bolnišnicah se primerjajo med sodelujočimi bolnišnicami in služijo tudi kot kazalniki pri ocenjevanju kakovosti dela.

Evropska komisija je v preteklosti finančno podprla mrežo za metodološko standardizirano epidemiološko spremljanje BO v članicah EU v dveh javnozdravstvenih projektih: Povezava evropskih bolnišnic za obvladovanje okužb z epidemiološkim spremljanjem (angl. *Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance*, HELICS) in Izboljšanje varnosti pacientov v Evropi (angl. *Improving Patient Safety in Europe*, IPSE). Po zaključku projekta IPSE leta 2008 je koordinacijo epidemiološkega spremljanja BO v državah članicah EU prevzel Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC). Poleg standardiziranega prospektivnega epidemiološkega spremljanja BO (npr. epidemiološko spremljanje okužb kirurške rane in sledenje nekaterih vrst BO v enotah intenzivne terapije) od leta 2008 ECDC v skladu s priporočilom Sveta EU za vzpostavitev nacionalnih sistemov epidemiološkega spremljanja okužb, povezanih z zdravljenjem, priporoča tudi redno izvajanje presečnih raziskav na nacionalnem nivoju (Priporočila Sveta Evropske unije o varnosti pacientov, vključno s preprečevanjem in nadzorom okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, 2009/C 151/01).

Po Zakonu o nalezljivih boleznih in Pravilniku o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja

bolnišničnih okužb morajo vse bolnišnice v Sloveniji izvajati program preprečevanja in obvladovanja BO, ki vključuje tudi epidemiološko spremljanje *(6, 7)*. Na Inštitutu za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ) smo v sodelovanju z Univerzitetnim kliničnim centrom (UKC) Ljubljana in UKC Maribor začeli vzpostavljati nacionalno mrežo epidemiološkega spremljanja BO (MESBO). Namen prispevka je opisati cilje, metode in potek vzpostavljanja MESBO ter opozoriti na prve objavljene rezultate.

Splošni cilji MESBO so:

- oceniti incidenčne stopnje BO v skupinah bolnikov in spremljati spremembe v incidenčnih stopnjah BO v skupinah bolnikov;
- oceniti prevalenco BO v posameznih skupinah bolnikov in epidemiološko spremljanje sprememb v prevalenci v rednih časovnih intervalih in
- spremljati pojavljanje mikroorganizmov, ki povzročajo BO in njihove odpornosti na protimikrobna zdravila.

Pomemben cilj je tudi primerjati incidenčne stopnje BO v skupinah bolnikov z ustreznimi incidenčnimi stopnjami BO v drugih bolnišnicah oz. s podatki nacionalnih sistemov epidemiološkega spremljanja BO v drugih državah oz. podatki evropske mreže epidemiološkega spremljanja BO, ki jo koordinira ECDC. ECDC na osnovi podatkov epidemiološkega spremljanja BO iz različnih držav redno objavlja rezultate epidemiološkega spremljanja okužb kirurške rane in epidemiološkega spremljanja BO v enotah intenzivnega zdravljenja. Leta 2013 je objavil tudi rezultate prve evropske presečne raziskave BO *(4, 8)*.

METODE

Epidemiološko spremljanje BO je dolgoročno sistematično zbiranje podatkov o pojavljanju in porazdelitvi BO, dogodkih in dejavnikih, ki zvišujejo ali znižujejo tveganje ter redna analiza in interpretacija teh podatkov.

MESBO bo podobno, kot to priporoča ECDC, izvajala najmanj tri različne komponente epidemiološkega spremljanja BO:

1. ponavljanje nacionalnih presečnih raziskav BO;
2. epidemiološko spremljanje okužb kirurških ran (OKR) in
3. epidemiološko spremljanje BO v enotah intenzivne terapije.

Za izvedbo druge slovenske nacionalne enodnevne presečne raziskave BO (SNPRBO) v vseh slovenskih bolnišnicah za akutno zdravljenje smo pripravili protokol (verzija 1.0 z dne 8. 9. 2011), ki je usklajen s protokolom evropske raziskave (verzija 4.2), ki je bil pripravljen v ECDC v sodelovanju s predstavniki držav članic EU. Protokol je tudi delno usklajen s protokolom prve slovenske nacionalne presečne raziskave bolnišničnih okužb iz leta 2001. Koordinacijo izvedbe SNPRBO kot aplikativni raziskovalni projekt sofinancirata Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije in Ministrstvo za zdravje (L3-2345). Povzetek metod je objavljen *(2)*. Na kratko, leta 2011 smo izvedli enodnevno presečno raziskavo, v katero smo vključili vse bolnike. O vsakem smo zbrali podatke o njegovih značilnostih, izpostavljenosti kirurškim in drugim invazivnim posegom (centralni in periferni žilni kateter, urinski kateter in intubacija) ter o prisotnosti BO. Uporabili smo evropske definicije BO oz. definicije ECDC za namene epidemiološkega spremljanja *(4)*.

Za vzpostavitev Epidemiološkega spremljanja OKR (ESOKR) v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo smo pripravili protokol (verzija 1.0 z dne 25. 3. 2013). Protokol, ki ni objavljen in je v uporabi v nekaj prostovoljno sodelujočih bolnišnicah, je usklajen z evropskim protokolom ECDC Epidemiološko spremljanje okužb kirurških ran v evropskih bolnišnicah - protokol HAI SSI, verzija 1.02 (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control Technical Document. Surveillance of surgical site infections in European hospitals, HAI SSI protocol*) *(9)*. V skladu s protokolom ECDC HAI SSI spremljamo OKR po naslednjih operacijah: koronarni arterijski obvod, holecistektomija, operacija črevesja, carski rez, artroplastika kolka, artroplastika kolena in laminektomija. Ustrezno usposobljeno osebje sistematično in aktivno išče primere OKR v skladu z evropskimi definicijami OKR za namene

epidemiološkega spremljanja. Uporablja lahko naslednje metode: pregled rane ob prevezah (klinični znaki), zbiranje informacij pri oddelčnem osebju vsaj dvakrat tedensko, pregledovanje zdravniških, sestrskih, negovalnih zapisov, temperaturnih listov, zdravniških izvidov, izvidov rentgenskih posnetkov, ultrazvoka, računalniške tomografije, magnetne resonance, endoskopskih preiskav, biopsij, igelnih aspiracij itd. vsaj dvakrat na teden, vsaj dvakrat tedensko pregledovanje mikrobioloških izvidov in iskanje pozitivnih kultur kirurškega mesta pri bolnikih iz spremljane populacije. Za razvrstitev bolnikov v skupine glede na glavne dejavnike tveganja za nastanek OKR in primerjave med skupinami uporabljamo osnovni indeks tveganja SSI, ki je opredeljen po mednarodno uveljavljenih merilih oz. praksi ameriške nacionalne mreže za varnost v zvezi z zdravstveno oskrbo (angl. *National Healthcare Safety Network*, NHSN) ameriškega Centra za obvladovanje in preprečevanje bolezni (angl. *Center for Disease Control and Prevention*, CDC). Osnovni indeks tveganja SSI izračunamo ob upoštevanju treh dejavnikov tveganja za nastanek OKR: trajanje operacije, kontaminacija rane, in opredelitev po priporočilih Ameriškega združenja za anesteziologijo (angl. *American Society of Anesthesiology*, ASA). Za vsako vrsto operacije, ki se epidemiološko spremlja, in za vsako raven indeksa tveganja NHSN bomo na nacionalnem nivoju ocenili tri kazalnike: kumulativno incidenco OKR, kumulativno incidenco OKR ob izključitvi ESOKR po odpustu in incidenčno stopnjo OKR pred odpustom. Z ESOKR smo v nekaj prostovoljno sodelujočih bolnišnicah pričeli aprila 2013. Načrtujemo tudi epidemiološko spremljanje nekaterih izbranih okužb v enotah intenzivne terapije v skladu s protokolom ECDC.

REZULTATI

Rezultati druge SNPRBO so objavljeni v posebnem prispevku *(2)*, zato jih tukaj povzemamo le na kratko. Med 5.628 bolniki jih je bilo 31,6 % operiranih v mesecu pred raziskavo in 9,5 % bolnikov z vsadki v letu pred raziskavo. Na dan raziskave je imelo 46,8 % bolnikov periferni žilni kateter, 7,3 % centralni žilni kateter, 16,2 % urinski kateter in 3,0 % so bili intubirani. Na dan raziskave je imelo najmanj eno BO 3,8 % bolnikov in dodatnih 2,7 % bolnikov je bilo na dan raziskave še vedno zdravljenih zaradi BO, kar pomeni prevalenco BO 6,4 %. Delež bolnikov z najmanj eno BO je bil najvišji v enotah za intenzivno zdravljenje (35,7 %). Med 396 epizodami BO so bile najpogostejše okužbe sečil (19,4 %), sledile so pljučnice (18,9 %).

Rezultati ESOKR še niso objavljeni.

ZAKLJUČKI

V Sloveniji bomo z MESBO lahko spremljali nacionalne trende v pojavljanju BO. Mednarodno primerljivost rezultatov slovenske MESBO, predvsem z državami EU, smo zagotovili z usklajevanjem metodologije zbiranja podatkov o BO z ustreznimi protokoli ECDC. Nacionalno in mednarodno primerljivi rezultati epidemiološkega spremljanja BO pomembno prispevajo k oblikovanju na dokazih temelječih nacionalnih in mednarodnih strategij preprečevanja in obvladovanja BO.

LITERATURA

1. Klavs I, Bufon Lužnik T, Škerl M, et al. Prevalance of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia-results of the first national survey, 2001. J Hosp Infect. 2003; 54 (2): 149-57.
2. Klavs I, Kolman J, Lejko-Zupanc T, et al. Prevalenca bolnišničnih okužb v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo. Med Razgl. 2013; 52 Suppl 6: 11-6.
3. Muzlovič I, Jereb M. Bolnišnične okužbe v slovenskih intenzivnih enotah: SLOPIC - Slovenska raziskava 2001. In: Muzlovič I, ed. Bolnišnične okužbe v enoti intenzivnega zdravljenja, 11. mednarodni simpozij intenzivne medicine; 2002 May 25; Bled, Slovenia. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino, Klinični center Ljubljana; 2002. p. 11-8.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals [internet]. Stockholm: ECDC; 2013 [citirano 2013 Oct 9]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf
5. Hayley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programmes in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol 1985; 121 (2): 182–205.
6. Zakon o nalezljivih boleznih. Uradni list RS št. 33/06.
7. Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list RS št. 74/99 in št. 10/11.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections in Europe, 2007 [internet]. Stockholm: ECDC; 2012 [citirano 2013 Oct 12]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_SUR_HAI_2007.pdf
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections in European hospitals - HAISSI protocol. Version 1.02 [internet]. Stockholm: ECDC; 2012 [citirano 2013 Oct 12]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_TED_SSI_protocol.pdf

Mojca Matičič[1], Janez Tomažič[2]

Ukrepi ob incidentu v zdravstvu

Measures Undertaken in Case of Incidents in Healthcare Settings

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zdravstvo, incident, preprečevanje, hepatitis B, hepatitis C, HIV

Zaposleni v zdravstvu so pri svojem delu lahko izpostavljeni stiku s krvjo in z ostalimi telesnimi tekočinami bolnikov, ki so okuženi z virusom hepatitisa B, virusom hepatitisa C ali s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti. Za preprečitev prenosa okužbe so pomembni pred- in poekspozicijski ukrepi, ki vključujejo tudi preventivno imunoprofilakso proti hepatitisu B in pravilno ukrepanje ob incidentu. Poekspozicijska munoprofilaksa je možna proti hepatitisu B s hiperimunimi gamaglobulini in cepljenjem. Po stiku zdravstvenega delavca z virusom hepatitisa C je potrebno sledenje in zgodnje zdravljenje akutne okužbe za preprečitev kroničnega hepatitisa C. Po incidentu z bolnikom, ki je pozitiven na okužbo s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti, je potrebna ocena tveganja za prenos virusa in po potrebi uvedba protiretrovirusne poekspozicijske kemoprofilakse. Dokumentiran, čeprav ne pogost, je tudi prenos tovrstnih okužb z okuženega zdravstvenega delavca na bolnika.

ABSTRACT

KEY WORDS: healthcare settings, incident, prophylaxis, hepatitis B, hepatitis C, HIV

Health-care workers may be occupationally exposed to blood and other body fluids containing hepatitis B virus, hepatitis C virus or human immunodeficiency virus. Standard pre- and post-exposure precautions that are necessary for prevention of infection include also pre-exposure vaccination against hepatitis B and proper management in case of an incident. Post-exposure immunoprophylaxis is available against hepatitis B virus infection with hepatitis B immunoglobulins and vaccination. Regular follow-up and early treatment of hepatitis C are crucial if acute infection develops after exposure to hepatitis C virus to prevent a chronic one. Following exposure to human immunodeficiency virus -positive patient, risk-assessment should be performed and if necessary antiretroviral post-exposure chemoprophylaxis introduced. Even though being rare, the transmission of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus from healthcare providers to patients has been documented.

[1] Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; mojca.maticic@kclj.si

[2] Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Incident oz. nezgoda v zdravstvu je nenamerna poškodba (vbod, ureznina) z okuženim ostrim predmetom ali izpostavljenost sluznic oči, nosu ali ust krvi oz. aerosolu, ki nastane ob razpršitvi krvi; lahko pa gre za razlitje krvi ali telesnih tekočin s primesjo krvi po poškodovani koži ali po večjih površinah normalne kože in/ali sluznice *(1, 2)*. Med več kot 20 mikroorganizmi, ki se lahko prenašajo z okuženo krvjo, največjo skrb za zdravstvene delavce, predvsem tiste, ki dnevno rokujejo s krvjo in telesnimi tekočinami, predstavljajo virus hepatitisa B (angl. *hepatits B virus*, HBV), virus hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*, HCV) in človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV) *(3)*. Virusni hepatitis B je bil prepoznan kot ena prvih poklicnih bolezni pri zdravstvenih delavcih, saj so o prenosu HBV pri incidentih v zdravstvu poročali že pred več kot 50 leti *(4)*. Poseben pomen pa so s krvjo prenosljive okužbe pridobile v 80. letih prejšnjega stoletja z odkritjem HIV *(5)*. Danes je dobro poznan in dokumentiran tudi prenos tovrstnih okužb z okuženega zdravstvenega delavca na bolnika *(6)*.

Center za nadzor in preprečevanje bolezni bolezni iz Atlante v ZDA (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) je v letih od 1987 do 1989 izdelal priporočila za preprečevanje tovrstnih okužb, imenovana Splošni previdnostni ukrepi pri ravnanju s krvjo in telesnimi tekočinami *(7-9)*. V Sloveniji Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije s Komisijo za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb ureja program zaščite delavcev v zdravstvu, delodajalci v zdravstvenih ustanovah pa morajo zagotoviti temu primerne osnovne razmere dela vsem, pri katerih obstaja nevarnost poklicne okužbe v skladu s Pravilnikom o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb in najnovejšo Uredbo o varovanju delavcev pred tveganji zaradi poškodb z ostrimi pripomočki *(10-12)*.

ZNAČILNOSTI OKUŽB S KRVNO PRENOSLJIVIMI VIRUSI

Danes je v svetu vsaj 350 milijonov ljudi kronično okuženih s HBV, vsaj 200 milijonov s HCV in 35 milijonov s HIV *(13)*. Kronični okužbi s HBV in HCV v svetu letno terjata skupaj skoraj dva milijona življenj. Večina kronično okuženih s temi tremi virusi se okužbe dolgo časa ne zaveda, saj ne zboli z značilnimi znaki akutnega hepatitisa, akutni sindrom HIV pa zaradi svoje dokaj neznačilne klinične slike lahko spregledamo. Pri okuženih z virusi hepatitisa gre bodisi za neme prenašalce okužbe bodisi za bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki lahko klinično povsem nezaznavno privede do ciroze jeter ali raka na jetrih, še preden okužbo odkrijemo oz. uvedemo ustrezno protivirusno zdravljenje. Le-to ima danes, predvsem za kronični hepatitis C, že zavidljive uspehe *(14, 15)*. Pri okuženih s HIV večletna klinično nema in neodkrita okužba privede do življenje ogrožajočih oportunističnih okužb in aidsa, če pravočasno ne ukrepamo s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki ga bolnik prejema vseživljenjsko.

V Sloveniji ocenjujemo, da je prevalenca okužbe s HBV med splošno populacijo pod 2 %, enako tudi s HCV, HIV pa je predvsem prisoten v skupinah z zvečanim tveganjem za okužbo, kjer prednjačijo moški, ki imajo spolne odnose z moškimi. Medtem ko je v zadnjih desetletjih v Sloveniji okužba s HBV predvsem spolno prenosljiva, saj njena razširjenost v skupinah z zvečanim tveganjem za okužbo ni zelo visoka, je okužba s HCV najpogostejša v skupini intravenskih uživalcev drog, med katerimi je po zadnjih ocenah okuženih 22 % tistih, ki so vodeni v programih zdravljenja odvisnosti od drog *(16)*.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA PRENOS KRVNO PRENOSLJIVIH VIRUSOV V ZDRAVSTVU

Raziskave kažejo, da večina incidentov v zdravstvu ne privede do okužbe. Splošni dejavniki, ki vplivajo na nevarnost za prenos s krvjo prenosljivih virusov na zdravstvenega delavca v njegovem delovnem okolju, so *(2, 17)*:

- pojavnost okužbe v splošni populaciji oz. v izbrani populaciji bolnikov,
- način stika s krvjo oziroma telesnimi tekočinami in
- število takih stikov.

Najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na nevarnost za prenos okužbe ob incidentu, pa so:

- vrsta mikroba,
- način izpostavitve,
- količina krvi, ki ji je bila oseba izpostavljena, in
- plazemska viremija izvora okužbe (»indeks bolnika«) v času izpostavitve.

Nevarnost za prenos okužbe je močno odvisna tudi od načina izpostavitve kužnemu materialu:

- veliko nevarnost predstavljata globoka poškodba in neposreden stik z visoko koncentracijo virusa,
- zmerno nevarnost predstavljata vbod ali urez z vidno krvavim ostrim predmetom, izpostavljenost odprte rane ali sluznice oči krvi ali vidno krvavim telesnim tekočinam,
- majhna nevarnost je ocenjena pri povrhnji poškodbi brez krvavitve, pri izpostavljenosti sluznice (razen oči) ali zaprte rane krvi ali vidno krvavi telesni tekočini, pri ugrizu ali pri stiku večje površine kože s krvjo in
- zanemarljiva nevarnost je pri stiku manjše površine nepoškodovane kože z okuženo krvjo ali pri poškodbi z ostrim predmetom, ki ni vidno krvav.

Nevarnost za prenos HCV je npr. 88-krat večja pri globoki poškodbi v primerjavi s povrhnjo *(13)*. Po podatkih iz literature je najpogostejši incident v zdravstvenem okolju perkutana poškodba z votlo iglo, predvsem pri jemanju venske krvi, intravenskem uvajanju kanil ter perkutanem nameščanju igel, medtem ko vbodi s šivalnim priborom in urezi s skalpelom ali steklom predstavljajo nevarnost za prenos okužbe le, če so okrvavljeni *(18-21)*. Najpogosteje se poškodujejo medicinske sestre oz. zdravstveni tehniki.

Glede prenosa okužbe v obratni smeri, z okuženega zdravstvenega delavca na bolnika, pa ob doslednem upoštevanju splošnih previdnostnih ukrepov pri ravnanju s krvjo in telesnimi tekočinami pri veliki večini medicinskih posegov ni velike nevarnosti *(7-9, 22)*. V različnih raziskavah so dokazali, da na prenos tovrstne okužbe vpliva tako vrsta virusa, virusno breme in način izpostavljenosti, kakor tudi znanje in izkušenost zdravstvenega delavca ter število stikov bolnika s potencialno okuženim okrvavljenim materialom *(3)*. Največjo nevarnost za tak prenos predstavljajo t. i. nevarnosti izpostavljeni posegi (angl. *exposure prone procedures*, EPP) *(3, 23)*. Gre za posege, pri katerih zdravstveni delavec z orokavičenimi prsti oziroma rokami v slabo preglednem delovnem okolju (npr. v telesni votlini, rani ali v drugem omejenem anatomskem prostoru) pride v stik z ostrimi inštrumenti, s konico igle ali z ostrimi deli telesa, kot so delčki kosti ali zob. Med poškodbo zdravstvenega delavca lahko pride do stika med bolnikovim razkritim tkivom in okuženo krvjo zdravstvenega delavca. Po definiciji pa EPP ne vključujejo posegov, pri katerih so roke in konice prstov rok ves čas vidne in ves čas zunaj bolnikovega telesa, in notranjih preiskav in posegov, pri katerih ne more priti do poškodbe orokavičenih rok zdravstvenega delavca zaradi ostrih inštrumentov in/ali bolnikovega tkiva (venepunkcija, vstavljanje in vzdrževanje perifernih in centralnih žilnih katetrov, površinsko šivanje, incizija zunanjega abscesa, rutinski pregled nožnice in zadnjika in preproste endoskopske preiskave).

Prenos virusa hepatitisa B na zdravstvenega delavca

Prenos HBV se lahko zgodi ob incidentu z okuženo krvjo, spermo, nožničnimi izločki, slino in tudi drugimi telesnimi tekočinami z vidno primesjo okužene krvi ali preko okuženega materiala v laboratorijih *(1, 9)*. Blato, nosna sluz, izmeček, pot, slina, seč ali izbljuvana tekočina niso kužne, če ne vsebujejo vidne količine krvi, saj večina telesnih tekočin ne vsebuje zadostne koncentracije kužnih delcev (DNA HBV), čeprav vsebujejo antigen s virusa hepatitisa B (angl. *hepatits B virus surface antigen*, HBsAg) *(17)*. Obstajajo anekdotični opisi možnega prenosa tudi preko teh telesnih tekočin, npr. s solzami. Nevarnost za prenos okužbe s HBV

je odvisna od prisotnosti antigena e virusa hepatitisa B (angl. *hepatits B virus e antigen*, HBeAg) v kužnini, ki kaže na večjo koncentracijo DNA HBV. Tveganje za prenos okužbe s HBeAg-pozitivnega vira okužbe je ocenjeno na 22–40 %, s HBeAg-negativnega vira okužbe pa le na 1–6 % *(17)*. Možni viri okužbe s HBV so predvsem bolniki v hemodializnih enotah, intravenski uživalci drog, zaporniki, promiskuitetne osebe, varovanci zavodov za duševne bolnike ter begunci iz močno endemičnih področij. Najpogosteje v literaturi navajajo prenos okužbe s HBV na zdravstvenega delavca v hemodializnih enotah, oddelkih za patologijo, kirurgijo, urgentno medicino, v kliničnih laboratorijih, oddelkih za zobne in oralne kirurške posege in transfuzijskih centrih *(18)*.

Prenos virusa hepatitisa C na zdravstvenega delavca

HBC je prisoten v krvi, virusni genom pa so našli tudi v slini, gingivalni tekočini, semenski tekočini, izločkih materničnega vratu, menstrualni krvi, likvorju, želodčnih izločkih, ascitesu in seču *(1, 24)*. Najpomembnejši in za zdaj edini dokazani vir okužbe je tvegan stik z okuženo krvjo. Okužbo sta eksperimentalno povzročila tudi parenteralna izpostavitev okuženi slini in ugriz okužene osebe. Vendar pa za poklicno okužbo druge tekočine najverjetneje ne prestavljajo nevarnosti, če jim ni primešana okužena kri *(1)*. V literaturi najdemo dokazane prenose okužbe skozi sluznico, npr. močan vbrizg okužene krvi v oko *(20)*. Prenos okužbe skozi nepoškodovano kožo ali aerosol ni bil opisan. Po izpostavitvi krvi ali telesni tekočini, okuženi s HCV, so dokazali serokonverzijo pri 1,5–4 % izpostavljenih zdravstvenih delavcev, ki so bili predhodno anti-HCV-negativni (razpon med 0–22 %) *(19)*. Nevarnost se poveča, če je »indeks bolnik« hkrati okužen tudi s HIV. Možnost za prenos okužbe je večja ob stiku z osebami z velikim tveganjem za okužbo, kot so intravenski uživalci drog, bolniki s hemofilijo, ki so prejeli neobdelane faktorje strjevanja, in bolniki v enotah hemodialize.

Prenos virusa hepatitisa B in virusa hepatitisa C z zdravstvenega delavca na bolnika

Pregled člankov v registru Medline, v katerih je bil opisan prenos virusov HBV in HCV z okuženih zdravstvenih delavcev na bolnike med letoma 1972 in 2003, označuje 50 manjših izbruhov prenosa okužbe, v katerih je 48 zdravstvenih delavcev (od tega 39 kirurgov), okuženih s HBV, preneslo okužbo na približno 500 bolnikov, potrjenih pa je bilo tudi osem primerov prenosa okužbe s HCV *(6)*. Med zdravstvenimi delavci, ki najbolj ogrožajo bolnike s tega področja, so kirurgi, medicinske sestre v operacijskih dvoranah, osebje enot intenzivne in urgentne medicine ter urgentni radiologi. Žal priporočila o omejitvah dela, ki ga sme opravljati zdravstveni delavec, okužen s HBV ali HCV, še niso poenotena in se od države do države precej razlikujejo *(23)*. Opravljanje določenega dela v zdravstvu, predvsem EPP, pa v takih primerih predstavlja indikacijo za uvedbo zdravljenja kroničnega hepatitisa B oz. C za odstranitev virusa iz krvi (aviremijo).

Prenos humanega virusa imunske pomanjkljivosti na zdravstvenega delavca

Nevarnost prenosa virusa obstaja v primeru ravnanja z biološkim materialom, okuženim s HIV, kot so kri, likvor, različni punktati (peritonelni, plevralni, perikardialni, sinovialni, amnijski), semenska tekočina, nožnični izločki, materino mleko in vse telesne tekočine s primesjo krvi, ki v organizem pride bodisi z vbodom z iglo ali z incizijo s kirurškim inštrumentom, z razlitjem kontaminirane telesne tekočine po poškodovani ali vneti koži in po sluznicah (tudi nepoškodovanih) ali s transfuzijo okužene krvi ali krvnih pripravkov *(25, 26)*. Če pridejo omenjene telesne tekočine v stik z nepoškodovano kožo, ni nevarnosti prenosa virusa. Z urinom, blatom, solzami in slino se HIV ne prenaša. Glede na epidemiološke podatke iz literature vbod z odvrženo iglo ni nevaren za prenos virusa. Globoka poškodba, prisotnost sveže krvi na igli ali instrumentu, poškodba z iglo, ki je bila predhodno v žili

ter visoko virusno breme pri »indeks bolniku« povečajo nevarnost prenosa HIV *(26)*. Nevarnost prenosa HIV pomenijo tudi okužena tkiva in organi.

Verjetnost za okužbo zdravstvenega delavca s HIV po parenteralni izpostavitvi kože je bila ocenjena na 0,33 %, po izpostavitvi sluznic pa 0,09 % *(3)*. Opisani so bili primeri okužbe preko poškodovane kože, ocenjujejo pa, da je verjetnost takšnega prenosa še veliko manjša od prenosa preko sluznice.

Prenos humanega virusa imunske pomanjkljivosti z zdravstvenega delavca na bolnika

V Sloveniji zdravniki, okuženi s HIV, ne smejo opravljati EPP. V Veliki Britaniji, kjer ocenjujejo, da je približno 110 tovrstnih zdravnikov, so to omejitev letos odpravili za zdravnike, ki se zdravijo, imajo nezaznaven virus v krvi, redno prejemajo zdravila in predložijo izvide nezaznavne viremije vsake tri mesece *(27)*. V literaturi so dokumentirana le štiri poročila o možnem prenosu HIV z okuženih zdravstvenih delavcev, ki so izvajali EPP: zobozdravnik s Floride, francoski ortoped, francoska medicinska sestra in španski ginekolog. Za večino teh prenosov pa natančen način prenosa okužbe ni pojasnjen. V Sloveniji so na voljo natančna priporočila o omejitvah pri delu in postopkih, ki se izvajajo pri morebitnem prenosu HIV z zdravstvenega delavca na bolnika *(25)*.

Mnenje glede tveganja pri delu zdravstvenih delavcev, okuženih s HBV, HCV in/ali HIV, individualno podaja interdisciplinarna skupina specialistov medicine dela in infektologov, pri čemer je dokončno mnenje o sposobnosti za delo v skladu z Zakonom o varnosti in zdravju pri delu v pristojnosti specialista medicine dela *(28)*.

UKREPI ZA PREPREČEVANJE OKUŽBE OB INCIDENTIH V ZDRAVSTVU

Predekspozicijski ukrepi

Bistvo splošnih previdnostnih ukrepov pri ravnanju s krvjo in telesnimi tekočinami je, da je z vsakim bolnikom treba ravnati tako, kot da je okužen s HIV ali z drugimi mikrobi, ki se prenašajo s krvjo *(7-9)*. Ukrepi so namenjeni vsem postopkom, kjer je možna izpostavljenost krvi, nekaterim drugim telesnim tekočinam (semenski tekočini, vaginalnim izločkom, sinovialni, perikardialni, plevralni in peritonealni tekočini) ter vsaki drugi telesni tekočini z vidno primesjo krvi. Vključujejo že znana splošna načela čiščenja, dezinfekcije in sterilizacije v zdravstvu, ob tem pa tudi dosledno izvajanje zelo preprostih ukrepov (zavarovanje kože in sluznic z uporabo rokavic, zaščitnih oblačil, maske, ščitnikov za obraz, pokrival in očal, previdno ravnanje z iglami in ostrimi predmeti ter njihovo pravilno odstranjevanje, pravilno označevanje kužnega materiala in preprečevanje nezgod z ostrimi instrumenti pri operacijskih posegih).

Med standardnimi previdnostnimi ukrepi je izrednega pomena tudi izobraževanje zdravstvenih delavcev o preprečevanju prenosa okužb s krvjo, načinu prenosa, posledicah izpostavljenosti in potrebnih preventivnih ukrepih *(29)*. Delodajalci v zdravstvenih ustanovah morajo zagotoviti temu primerne osnovne razmere dela in izobraževanje vseh, pri katerih obstaja nevarnost poklicne okužbe *(11, 12)*.

Med posebne preventivne ukrepe pri preprečevanju poklicne okužbe s krvjo prenosljivimi virusi v zdravstvenih ustanovah spada cepljenje proti hepatitisu B. Zadnja priporočila glede cepljenja zdravstvenih delavcev je izdelal CDC leta 2005, v Sloveniji pa je cepljenje zdravstvenih delavcev proti hepatitisu B zakonsko urejeno *(30)*. Po priporočilih morajo biti proti hepatitisu B cepljeni vsi zdravstveni delavci, vključno z dijaki in s študenti zdravstvenih šol, ki pri svojem delu z bolniki lahko pridejo v stik s krvjo ali z drugimi telesnimi tekočinami. Zdravstvena ustanova po lastni presoji pred cepljenjem izvaja serološko presejanje na okužbo, če je to strokovno utemeljeno in cenovno učinkovito *(31)*. Cepljenje sestavljajo trije odmerki cepiva, ki zaščitijo več kot 90 % zdravih prejemnikov z ustrezno zaščitno koncentracijo protiteles po cepljenju (več kot 10 IE/l protiteles proti HBsAg). Po priporočilih CDC bi morali vsi cepljeni zdravstveni delavci od enega do dveh mesecev po zadnjem odmerku cepiva opraviti serološko testiranje na označevalce uspešnosti

cepljenja. Osebe, ki po cepljenju niso ustvarile zadovoljive zaščite in še niso predhodno prišle v stik s HBV, morajo biti ponovno cepljene po prirejenem protokolu oziroma jih je treba podučiti o drugih preventivnih ukrepih v primeru incidenta.

Poekspozicijski ukrepi (ukrepanje ob incidentu)

V primeru incidenta sta potrebna vnaprej določena ustrezna obravnava in ukrepanje. V vsaki zdravstveni ustanovi mora biti nujno vzpostavljen sistem obvladovanja poklicnih okužb, ki je na voljo 24 ur dnevno in vključuje takojšnje izvajanje ustrezne prve pomoči, poročanje o incidentu odgovorni osebi, ovrednotenje incidenta ter ustrezna zaščita po izpostavljenosti HBV, HCV in/ali HIV, svetovanje ter klinično in laboratorijsko spremljanje izpostavljenega zdravstvenega delavca. Če je le mogoče, je treba takoj testirati »indeks bolnika« na okužbo s HBV, HCV in HIV *(3)*.

Prva pomoč v primeru politja nepoškodovane kože zdravstvenega delavca s krvjo »indeks bolnika« vključuje spiranje površine pod mlačno tekočo vodo deset minut. Če pride do politja poškodovane kože ali vboda/ureza z okrvavljenim ostrim predmetom, mesto poškodbe iztiskamo, da kri izteka, in nato spiramo pod mlačno tekočo vodo vsaj deset minut. V obeh primerih kožo nato dobro osušimo in razkužimo z alkoholnim razkužilom, ki naj učinkuje najmanj 2–3 minute, nato poškodbo oskrbimo. V primeru obrizganja sluznice (tudi očesne) zdravstvenega delavca s krvjo »indeks bolnika« mesto vsaj deset minut spiramo z vodo ali fiziološko raztopino. Če zdravstveni delavec nosi očesne leče, te odstranimo in jih spiramo s fiziološko raztopino ali s tekočino za razkuževanje oz. jih, če je to mogoče, zavržemo *(32)*. Na podlagi podatkov o vrsti kužnine, načinu prenosa in obsegu izpostavljenosti ocenimo nevarnost prenosa HBV, HCV in/ali HIV in potrebo po poekspozicijski profilaksi, ki se med posameznimi virusi razlikuje.

Kadar gre za izpostavitev HBV, je nadaljnji postopek pri poškodovancu odvisen od seroloških označevalcev izpostavljenega zdravstvenega delavca. Ob koncentraciji protiteles proti HBsAg nad 10 IE/l ukrepanje ni potrebno; če je okužbi izpostavljeni zdravstveni delavec bil odzivnik na cepljenje, a se je koncentracija protiteles proti HBsAg z leti znižala pod 10 IE/l, prejme en spodbujevalni odmerek cepiva; pri odsotnosti seroloških označevalcev okužbe s HBV pa prejme zaščito s hiperimunimi gamaglobulini B in prvi odmerek cepiva proti hepatitisu B *(31)*.

Pri izpostavitvi okužbi s HCV nimamo učinkovite aktivne ali pasivne imunizacije. Obstaja pa učinkovito poekspozicijsko zdravljenje akutnega hepatitisa C, ki je v raziskavah preprečilo kronično okužbo s HCV pri 71–86 % okuženih zdravstvenih delavcev, če je bilo uvedeno dovolj zgodaj *(33)*. Ker se specifična protitelesa proti HCV pojavijo šele 8–12 tednov po okužbi, v primeru okužbe pa zvišano koncentracijo aminotransferaz ugotovimo šele po 2–8 tednih, lahko najzgodnejše obdobje okužbe s HCV odkrijemo le z metodo dokazovanja RNA HCV, ki se v krvi v povprečju pojavi že po 7–10 dnevih. Zato zdravstvene delavce, izpostavljene HCV, poleg testiranja na prisotnost protiteles proti HCV hkrati rutinsko testiramo tudi z metodo dokazovanja RNA HCV vsake štiri tedne do dopolnjenih 24 tednov po izpostavljenosti *(23)*. V primeru serokonverzije je potrebno zdravstvenega delavca takoj napotiti k specialistu infektologu za nadaljnjo obravnavo oziroma zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa *(14)*.

Če je »indeks bolnik« HIV-seropozitiven, opredelimo njegov stadij bolezni, virusno breme, imunski status, režim zdravljenja in, če je potrebno, opravimo tudi testiranje odpornosti HIV proti protiretrovirusnim zdravilom. Pri izpostavljenem zdravstvenem delavcu se takoj odločimo za uvedbo ustreznega zaščitnega zdravljenja (angl. *post-exposure-prophylaxis,* PEP) *(26, 34)*. Če ne poznamo HIV-serostatusa »indeks bolnika«, ga je treba po ustreznem svetovanju in privolitvi presejalno testirati na HIV. Zaščitno zdravljenje je podobno režimu, ki ga uporabljamo za začetno zdravljenje bolnikov s HIV/aidsom in vključuje tri učinkovine, ki hitro dosežejo želene koncentracije v krvi. S PEP za HIV moramo začeti čim prej, najbolje v prvih dveh do štirih urah po izpostavitvi, zadovoljivo je še v prvih 24 urah

oz. do 72 ur po incidentu. Pozneje zaščita ni več smiselna. Bolje je začeti zgodaj in nato zdravilo ukiniti, če ni potrebno, kot odlašati in izgubljati dragocen čas.

ZAKLJUČEK

Zdravstveni delavci so pri svojem delu neprestano izpostavljeni nevarnosti za prenos okužb s HBV, HCV in HIV. Pred- in poekspozicijska zaščita sta na voljo le pred okužbo s HBV, pred okužbo s HIV pa je na voljo le PEP. Žal pri izpostavljenosti HCV obstaja le možnost zgodnjega zdravljenja akutne okužbe, ki v veliki meri prepreči kronično. Nevarnost za prenos s krvjo prenosljivih virusov z okuženih zdravstvenih delavcev na bolnike je zelo majhna. Dosledno upoštevanje splošnih previdnostnih ukrepov pri ravnanju s krvjo in telesnimi tekočinami, dosledno prijavljanje incidentov in možnih ali potrjenih prenosov s krvjo prenosljivih virusov v zdravstvu zagotavljajo boljši nadzor nad izpostavljenimi in ugodnejši izhod morebitno nastalih bolezni.

LITERATURA

1. Centers for Disease Control. Guidelines on the management of exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep [internet]. 2001 [citirano 2013 Okt 8]; 50: 1-52. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5011.pdf
2. Lužnik-Bufon T. Ogroženost zdravstvenih delavcev. In: Gubina M, Dolinšek M, Škerl M. Bolnišnična higiena. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, 1998. p. 222-3.
3. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D et al. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. J Clin Virol. 2011; 52 (1): 4-10.
4. Trumbull ML, Greiner DJ. Homologous serum jaundice: occupational hazard to medical personnel. J Am Med Assoc. 1951; 145 (13): 965-7.
5. Anderson RM, May RM. Epidemiological parameters of HIV transmission. Nature. 1988; 333 (6173): 514-9.
6. Puro V, Scognamiglio P, Ippolito G. HIV, HBV or HCV transmission from infected health care workers to patients. Med Lav. 2003; 94 (6): 556-68.
7. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in healthcare settings. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1987; 36 Suppl 2: 3-18.
8. Centers for Disease Control. Update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B and other blood-borne pathogens in the health care setting. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1988; 37 (24): 377-88.
9. Centers for Disease Control. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health care and public safety workers. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1989; 38 Suppl 6: 1-37.
10. Occupational Safety and Healt Administration. Occupational Safety and Health Standards 1910.1030 [internet]. 1992 [citirano Okt 8 2013]. Dosegljivo na: https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=standards&p_id=10051
11. Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Uradni list RS št. 74/1999.
12. Uredba o varovanju delavcev pred tveganji zaradi poškodb z ostrimi pripomočki. Uradni list RS št. 46/2013.
13. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. Int J STD AIDS. 2004; 15 (1): 7-16.
14. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011; 55 (2): 245-64.
15. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009; 50 (2): 227-42.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010 [citirano 2013 Okt 8]. Dosegljivo na: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012_TER_HepBandC_survey.pdf

17. Dement JM, Epling C, Ostbye T, et al. Blood and body fluid exposure risks among health care workers: result from the Duke Health and Safety Surveillance System. Am J Ind Med. 2004; 46 (6): 637-48.
18. Fry DE. Occupational blood-borne diseases in surgery. Am J Surg. 2005; 190 (2): 249-54.
19. Jagger J, Puro V, De Carli G. Occupational transmission of hepatitis C virus. JAMA 2002; 288 (12): 1469-78.
20. Rosen H. Acquisition of hepatitis C by a conjunctival splash. Am J Infect Control. 1997; 25 (3): 242-7.
21. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on occupational risk of HIV infection. Arch Intern Med. 1993; 153 (12): 1451-8.
22. Robert LM, Chamberland ME, Cleveland JL, et al. Investigations of patients of health care workers infected with HIV. The Centers for Disease Control and Prevention database. Ann Intern Med 1995; 122 (9): 653-7.
23. Matičič M, Kmet Lunaček N. Hepatitisi in zdravstveni delavci. In: Beović B, Strle F, Čižman M, et al., eds. Infektološki simpozij. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva; 2009. p. 123-32.
24. Maticic M, Poljak M, Kramar B, et al. Detection of hepatitis C virus RNA from gingival crevicular fluid and its relation to virus presence in saliva. J Periodontol. 2001; 72 (1): 11-6.
25. Tomažič J, Vovko T, Gorišek Miksić N. HIV in zdravstveni delavci. In: Beović B , Strle F, Čižman M, et al., eds. Infektološki simpozij. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva; 2009. p. 111-21.
26. Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, et al. Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep. 2005; 54: 1-17.
27. Mahony C. England ends the ban on healthcare workers with HIV performing certain procedures. BMJ. 2012; 347: 5146.
28. Zakon o varnosti in zdravju pri delu. Uradni list RS št. 43/2011.
29. Holodnick CL, Barkauskas VH. Reducing percutaneus injuries in the OR by educational methods. AORN J. 2000; 72 (3): 461-4, 468-72, 475-6.
30. Kraigher A, Hočevar Grom A, Šmon I, et al. Hepatitis B in njegovo preprečevanje. Zdrav Var. 1998; 37: 5.
31. Grgič Vitek M, Lužnik Bufon T, Kolman J, et al. Priporočila za cepljenje oseb, ki so pri opravljanju svojega dela izpostavljene možnosti okužbe z virusom hepatitisa B. ISIS. 2006; 15 (8-9): 88-9.
32. Lorenzen T. Post-Exposure Prophylaxis. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV book 2011 [internet]. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2011 [citirano 2013 Okt 8]. p. 645-51. Dosegljivo na: http://hivbook.files.wordpress.com/2012/01/hiv-2011.pdf.
33. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. Hepatology. 2006; 43 (2): 250-6.
34. Department of Health. HIV post-exposure prophylaxis. Guidance from the UK chief medical officers' expert advisory group on aids [internet]. London: Deparment of Health; 2008 [citirano 2013 Okt 8]. Dosegljivo na: http://www.dhsspsni.gov.uk/hss-md-34-2008-attachment-1.pdf

Tadeja Matos[1]

Nova spoznanja na področju obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom

New Insights into Control of Healthcare – Associated Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, povezane z zdravstvom, obvladovanje okužb, povezanih z zdravstvom, higiena rok, klorheksidinska kopel

Okužbe, povezane z zdravstvom postajajo iz leta v leto pomembnejša tema obravnav v strokovni in tudi ekonomski javnosti, saj imajo neposreden vpliv tako na morbiditeto in mortaliteto ljudi, pomenijo pa tudi veliko finančno breme za zdravstvo. V pričujočem prispevku sem povzela nekaj novosti in najbolj žgočih tem s področja bakteriologije, mikologije in virologije, ki se tičejo okužb, povezanih z zdravstvom. Na začetku pa na primeru higiene rok in klorheksidinske kopeli predstavljam dva osnovna principa uvajanja ukrepov, ki lahko vodijo do znižanja incidence okužb in kolonizacije z bolnišničnimi patogeni.

ABSTRACT

KEY WORDS: healthcare associated infection, infection control, hand hygiene, chlorhexidine bathing

The importance of infections associated with healthcare is increasing each year in discussions within professional and economic communities due to the immediate impact of infections on morbidity and mortality and of course because they represent a large financial burden for the healthcare system. In this article I summarized some of the newest and most intriguing healthcare-related topics from the fields of bacteriology, virology and mycology, starting with presentation of hand hygiene and chlorhexidine baths – the two basic principles of measures that can lead to lower incidence of hospital-acquired infections.

[1] Doc. dr. Tadeja Matos, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

UKREPI ZA ZMANJŠEVANJE POJAVLJANJA OKUŽB, POVEZANIH Z ZDRAVSTVOM

Večplasten/multimodalen pristop – higiena rok

Ne glede na dejstvo, da je preteklo že skoraj 200 let od rojstva utemeljitelja razkuževanja rok, Madžara, rednega profesorja in predstojnika porodniške klinike v Budimpešti Ignaza Philippa Semmelweisa, praktično ni srečanja, ki obravnava okužbe, povezane z zdravstvom, (OPZ) in se ne bi dotaknilo tudi tega področja. Da pravilna higiena rok lahko prepreči velik delež OPZ, se danes zaveda večina zdravstvenih delavcev, za razliko od sodobnikov znanega profesorja *(1)*. Svojih kolegov kljub veliko statistično podkrepljenim dosežkom ni mogel prepričati. Po uvedbi obveznega umivanja rok v 3-odstotni raztopini klorovega apna pred pregledom porodnic in otročnic se je namreč umrljivost v kratkem času zmanjšala z 18,3 % na 1,2 %. Vzrok, da še vedno razpravljamo o tem ukrepu, je verjetno precej enostaven in tiči v tem, da mikroorganizmov na naših rokah preprosto ne vidimo. Doslednost pri higieni rok oz. postopkih za higieno rok (angl. *compliance*) je namreč po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2009 v povprečju le 38,7-odstotna in znano je, da je med zdravniki precej nižja kot med medicinskimi sestrami, zdravstveniki in pri drugem zdravstvenem osebju (28-odstotna pri prvih in 40-odstotna pri drugih) *(2)*. Za povečanje stopnje doslednosti pri higieni rok oz. upoštevanje postopkov za higieno rok je treba doseči spremembo vedenja vpletenih v delovni proces. Na to lahko vplivamo s sistematsko oblikovano strategijo, ki vključuje izobraževanje, sistemske spremembe in tudi motivacijo. Načinov, kako povečati delež upoštevanja higiene rok, je veliko in vsak dan se porajajo nove ideje, kako lahko ljudi spodbudimo k temu. Vsekakor je pri tem potreben večstranski in kreativen pristop. Izobraževanje, osveščanje, potrebna sredstva, olajšan pristop ter nadzor nad izvajanjem so se izkazali za samo delno učinkovite mehanizme in sami po sebi ne zagotavljajo sprememb v vedenju in navadah vpletenih. Trenutno večina strategij nagovarja posameznika in organizacijo, medtem ko so na skupine ali na tim usmerjene strategije redkeje uporabljene. Sistematsko oblikovana strategija mora vključiti tudi ukrepe, ki bodo posegli na področja, ki se dotikajo družbenega vpliva, odnosov, lastne učinkovitosti in namere.

Leta 2012 je bilo objavljenih več kot 15 člankov, ki so obravnavali vpliv higiene rok na zmanjšanje OPZ. Iz vseh izhaja sporočilo, da morajo biti vsi načrtovani ukrepi dobro premišljeni in nadzorovani. Kirkland s sodelavci je v tri leta trajajoči študiji s postopnim uvajanjem različnih intervencij dosegel izboljšanje doslednosti pri postopkih za higieno rok z začetnih 41 % na 91 %. Kar na 13 od 16 sodelujočih oddelkih je bilo opaziti signifikantno izboljšanje. Ukrepi, ki so jih uvedli med študijo, so bili usmerjeni na več ravni. V začetni fazi so naredili revizijski pregled higiene rok in oblikovali notranji mehanizem obveščanja. S projektom so seznanili tako administrativno kot tudi strokovno vodstvo, ki je projekt podprlo. Pomembna je bila optimizacija nameščanja razkužil glede na delovne procese. V triletnem obdobju so zabeležili, da je bilo nameščenih 37 % več stenskih in 86 % več namiznih posod z razkužilom. Poraba razkužil na 1000 bolnišnično oskrbnih dni je narasla z 59 na 82 litrov *(3)*. V dveletnem intervalu se je dvakrat povečalo število opazovanj oz. nadzorov higiene rok. Rezultate nadzorov doslednosti pri postopkih za higieno rok so za oddelek specifično objavljali v mesečnih časovnih presledkih na intranetnih straneh. Ugotovili so, da se je v omenjenem obdobju obisk teh strani povečal kar za štirikrat. Razvili so elektronski učni modul in video prikaz o higieni rok, ki je omogočil izobraževanje o higieni rok za vse zdravstveno osebje in je bil dostopen preko bolnišničnega intraneta. Uvedli so tudi certifikacijski program, v katerem je osebje pokazalo usposobljenost izvajanja postopkov za dosledno higieno rok. Izobraževanja se je udeležilo 92 % sester, 53 % zdravnikov in 83 % drugega zdravstvenega osebja. V prvem letu izvajanja je certifikacijski program uspešno izvedla četrtina vseh zaposlenih. V triletnem obdobju so postopoma oblikovali in razdelili enajst posterjev, ki so bili izobraževalne narave in so se dotikali pomena higiene rok ter poveza-

nosti s prenosom okužb, usmerjene skrbi za bolnika, poleg tega pa so obveščali tudi o doseženih uspehih. Oblikovali so 13 ohranjevalnikov zaslona in jih namestili na delovne postaje oddelkov. V treh letih so zabeležili 31-odstotno zmanjšanje stopnje bolnišničnih okužb s 4,8 na 3,3/1000 bolnišničnih oskrbnih dni (BOD). Značilno so se zmanjšale stopnje okužb z bakterijo *Staphylococcus aureus* (z 2,5 na 1,6/1000 BOD) in stopnja bakteriemij (z 2,1 na 1,4/1000 BOD), medtem ko se stopnja okužb z bakterijo *Clostridium difficile* ni spremenila. Ocenili so, da so v zadnjem letu projekta preprečili 185 okužb *(4)*.

Do izboljšanja doslednosti pri postopkih za higieno rok z začetnih 27 % na 60,6 % oz. z 22,2 % na 48,6 % je privedla tudi večplastna/multimodalna strategija promocije higiene rok v enajstih domovih za ostarele v Hong Kongu *(5)*. Med ukrepi, ki so jih uvedli med promocijo, so bili: uvedba alkoholnih razkužil žepne velikosti, namestitev razkužil v stojala, ki so bila nameščena v neposredno bližino področja dnevne nege oskrbovancev, izobraževanje o pomenu higiene rok in indikacijah za uporabo rokavic, oblikovanje štirih posterjev in opomnikov, ki so prikazovali pravilne tehnike izvajanja hranjenja po sondi, menjave plenic in pravilno tehniko higiene rok. Zdravstveni delavci so prejeli takojšnjo povratno informacijo po opazovanju in poročilo o uspešnosti po posameznih fazah zbiranja podatkov. Zabeležili so značilno zmanjšanje izbruhov okužb dihal in okužb, povzročenih s *S. aureus*, ki so zahtevale bolnišnično zdravljenje *(5)*.

Vključevanje bolnikov pri spodbujanju zdravstvenih delavcev k doslednosti pri higieni rok oz. postopkih za higieno rok je tema, ki postaja vse bolj aktualna. Ali lahko od bolnikov pričakujemo, da bodo zdravstveno osebje povprašali o tem, če so upoštevali pravila o pravilnem razkuževanju rok, preden so pristopili do njih? Podatki kažejo, da so oboji pri tem še nekoliko zadržani. Na to pa vplivajo starost, spol, strokovna izobrazba in verjetno še drugi dejavniki, ki so povezani z družbenimi normami in odnosi. Reid in sodelavci so objavili zanimiv članek, v katerem so po izobraževanju bolnikov o pomembnosti higiene rok ugotavljali, v kakšnem deležu bi le-ti povprašali zdravstveno osebje o razkuževanju rok *(7)*. Mlajši bolniki bi bili pripravljeni vprašati pogosteje kot starejši, pogosteje bi vprašali sestre (67 %) kot zdravnike (43 %). Čeprav je 71 % bolnikov razumelo, da bi bila njihova dejavna vključitev koristna in bi povečala doslednost pri higieni rok zdravstvenega osebja, pa bi samo 38 % ukrepalo, če bi vedelo, da si zdravstveno osebje rok ni očistilo. Treba bo razviti programe, ki bodo ozavestili tako zdravstvene delavce kot tudi bolnike, da se v takšnih vlogah ne bi počutili neprijetno, temveč sprejeto in varno *(6, 7)*.

Samostojni ukrep – klorheksidinska kopel

Doseganje večjega deleža doslednosti pri higieni rok oz. postopkih za higieno rok zahteva multimodalen/večplasten pristop, a zmanjšanje OPZ lahko dosežemo tudi s samostojnim ukrepom, kar so pokazale nekatere študije za t. i. klorheksidinsko kopel *(8-10)*. Ukrep se je izkazal kot učinkovit pri preprečevanju OPZ v enotah za intenzivno zdravljenje, kjer so imeli visok delež katetrskih seps, povzročenih s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Zdi pa se, da je učinkovit tudi pri zmanjševanju okužb, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije *Klebsiella pneumoniae* (ustni vir: E. Tacconelli). Climo in sodelavci so v nedavni multicentrični randomizirani študiji zaporedno v polletnem obdobju primerjali vpliv uporabe krp, impregniranih z 2-odstotnim klorheksidinom, na pojavljanje bolnišnično pridobljenih bakteriemij oz. fungemij in incidenco pojavljanja večkratno odpornih bakterij (VOB). V študijo je bilo vključenih 7.727 bolnikov. Stopnja kolonizacij ali okužb z VOB je bila značilno nižja v skupini bolnikov, ki so jih negovali s klorheksidinsko kopeljo (5,10 proti 6,60 primerov/1000 BOD). Natančnejši pregled pokaže, da gre znižanje na račun proti vankomicinu odpornih enterokokov (angl. *vancomycin-resistant Enterococci*, VRE), medtem ko se kolonizacija oz. okužbe s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) niso značilno znižale *(11)*. Znižala se je stopnja v bolnišnici pridobljenih bakteriemij oz. fungemij, ki je bila kar 28 % nižja v proučevani skupini bolnikov

(4,78 proti 6,60 primerov/1000 BOD). Statistično pomembno se je znižala incidenca bakteriemij, povzročenih s koagulazno negativnimi stafilokoki (KNS), ne pa tudi bakteriemij, povzročenih s *S. aureus*. Incidenca fungemij je bila za 53 % nižja od kontrolne skupine in se je približalo statistično značilni meji (p = 0,06). Še posebej koristna se je izkazala klorheksidinska kopel za tiste bolnike, ki so morali dlje časa (več kot 15 dni) ostati v intenzivnih enotah *(8)*.

Podobne rezultate glede znižanja incidence bakteriemij, povzročenih s KNS, je dobila tudi skupina raziskovalcev na otroških intenzivnih oddelkih *(6)*. Stranski pojavi klorheksidinske kopeli so redki (2 %) in se v večini primerov kažejo v obliki kožnih reakcij, običajno blage do zmerne stopnje *(6, 8)*.

Največji pomislek glede uvajanja tega ukrepa v bolnišnice je bojazen pred nastankom odpornosti. Climo s sodelavci v študiji ni odkril pojava visoke stopnje odpornosti MRSA in VRE proti klorheksidinu. Poudaril pa je, da je ob odločitvi za takšen ukrep temu treba posvetiti vso pozornost in spremljati morebiten pojav odpornosti proti klorheksidinu *(8)*.

BAKTERIOLOGIJA

Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*

Incidenca invazivnih izolatov bolnišnično pridobljenih MRSA po podatkih *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) v večini evropskih držav ne kaže naraščajočega trenda, v nekaterih se deleži celo znižujejo. Kljub temu pa si je treba še naprej prizadevati, da bi odstotek teh okužb zmanjšali, kar še posebno velja za nekatere države v južni Evropi, kamor sodijo Ciper, Malta, Portugalska in Romunija z deležem invazivnih prvih izolatov, večjim od 40 % *(12)*. Delež teh je v Sloveniji leta 2011 znašal 7,1 %, v sosednji Avstriji 7,4 %, Italiji 38,2 % in na Madžarskem 26,2 %. Z deležem, nižjim od 2 %, pa se lahko pohvalijo Danska, Nizozemska, Norveška, Švedska in Estonija.

Na tem področju pa se kažejo novi problemi, ki jih bo treba reševati v prihodnosti. Kljub temu da se je odpornost stafilokokov na linezolid pojavila kmalu po začetku njegove uporabe, je pojavljanje le-te še vedno redko. V italijanski študiji, ki je obravnavala 50 invazivnih izolatov stafilokokov (49 izolatov KNS in enega *S. aureus*), odpornih proti linezolidu, so ugotovili, da do odpornosti proti linezolidu lahko privedejo različni mehanizmi odpornosti, nekateri sevi izražajo celo več mutacij, ki privedejo do nje. Zaskrbljujoče je dejstvo, da je zapis za eno od oblik odpornosti tudi plazmidno kodiran in se z lahkoto prenaša na še občutljive mikroorganizme. Ta mehanizem odpornosti je bil tudi najbolj razširjen med proučevanimi izolati (22 primerov oz. 44 %). Tako ugotavljajo že visok delež KNS, ki so odporni proti temu antibiotiku, manjši pa je ta delež med *S. aureus (13)*. Mupirocin in klorheksidin se uporabljata za dekolonizacijo nosilcev MRSA. V študiji, ki je obravnavala izolate MRSA iz nadzornih kužnin oskrbovancev v domovih za ostarele v Kaliforniji, so ugotovili, da so imeli vsi od 829 testiranih izolatov minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za klorheksidin nižje od 4 µg/ml. Bolj zaskrbljujoče je dejstvo, da so pri 101 (12 %) izolatih ugotovili odpornost proti mupirocinu in še da je bila pri 78 (9 %) ugotovljena visoka stopnja odpornosti proti mupirocinu (angl. *high-level mupirocin resistence*, HLMR). HLMR je bila povezana z večkratno odpornimi sevi MRSA. V nekaterih domovih je ta odpornost dosegla skoraj eno tretjino izolatov MRSA *(14)*.

Pomen nosilstva bakterijskih patogenov pri živini s potencialom epidemičnega širjenjem na človeško populacijo v celoti še ni pojasnjen. Nedaven globalni porast zunajbolnišničnih na meticilin odpornih *Staphylococcus aureus* (angl. *community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, CA-MRSA) odraža širitev klonov *S. aureus* z različno evolucijsko zgodovino *(15)*. V raziskavi Spoora in sodelavcev so z genotipizacijsko metodo z veliko razločevalno močjo in filogenetsko analizo pokazali, da je živina potencialni rezervoar za pojav novih humanih patogenih klonov *S. aureus* s sposobnostjo pandemskega širjenja *(16)*. V raziskavi so proučevali originalno goveji kompleks *S. aureus* CC97, ki predstavlja enega od novejših klonov, ki so ga osamili na štirih celinah kot

povzročitelja okužb pri ljudeh, pri čemer je do preskoka gostitelja (z živali na človeka) prišlo najmanj v dveh neodvisnih dogodkih pred več kot 40 leti. Pojav človeškega klona sovpada z neodvisno pridobitvijo mobilnih genetskih elementov, ki kodirajo protimikrobno odpornost in za človeka specifičnih mediatorjev, ki bakteriji omogočijo spremembo gostitelja. Raziskava je nadalje pokazala, da je potrebno le omejeno število genetskih dogodkov, ki so zadostni, da pride do preoblikovanja sevov *S. aureus*, ki so bili več tisoč let koevolucijsko povezani z govedom, na tak način, da lahko to vodi do obsežnih epidemij med ljudmi *(16)*.

Enterobakterije, ki izločajo encime karbapenemaze

Na plazmidih kodirajoče karbapenemaze pri enterobakterijah so prvič opisali leta 1990. Ti encimi hidrolizirajo večino ß-laktamskih antibiotikov, vključno s karbapenemi. V zadnjih letih žal ugotavljajo zaskrbljujoče širjenje takih sevov enterobakterij tudi v Evropi. Skupna izkušnja, ki jo imamo z bakterijami s betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum beta-lactamase,* ESBL) v začetku 21. stoletja, pa je, da kadar prevalenca preseže nek nivo, je njihovo izkoreninjenje praktično nemogoče. Iz podatkov lahko ugotovimo, da so v Evropi prisotni vsi štirje znani tipi karbapenemaz (KPC, VIN, NDM-I, OXA-48). Trenutno so karbapenemaze pri enterobakterijah prisotne večinoma pri bakterijah *Klebsiella pneumoniae*, v manjši meri pri *Escherichia coli*. Menijo, da se bo v prihodnosti širjenje nadaljevalo predvsem v bolnišničnem okolju s *K. pneumoniae*, ki izloča vse štiri tipe karbapenemaz, in v domačem okolju z *E. coli* s karbapenemazami tipa NDM, OXA-48 in OXA-181 *(17)*. Zaradi izredno velikega selekcijskega pritiska, te bakterije so namreč odporne ne samo proti večini betalaktamskim antibiotikom, temveč tudi proti ne-ß-laktamskim antibiotikom, obstaja velika verjetnost njihovega širjenja in nastanka endemizma *(18)*. Glede na podatke mreže za spremljanje bakterijske odpornosti na antibiotike EARS-Net je pojavljanje odpornosti bakterij v severnoevropskih državah nižje kot v južnoevropskih, kar velja za bakterije ESBL kot tudi za MRSA *(12)*. Samo deloma pa to velja tudi za enterobakterije, ki izločajo encime karbapenemaze (angl. *carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*, CPE). Menijo, da na njihov pojav in širjenje vplivajo tudi drugi dejavniki in ne le stroga antibiotična politika ter implementacija ukrepov za preprečevanje širjenja kolonizacije in OPZ. Poleg vnosov CPE iz določenih regij v Evropo je njihov izbruh povezan tudi s potovanji, bolniškim turizmom in tudi s premiki beguncev *(19-21)*. Katere tipe karbapenemaz dokažejo v posameznih državah, je odvisno tudi od zgodovinsko-kulturnih dejavnikov in iz tega izhajajočih izmenjav ljudi. To jasno dokazujejo karbapenemaze različnih molekularnih razredov, vključno s KPC, NDM-I in OXA-48 *(22)*. Prvi velik izbruh *K. pneumoniae*, ki izloča karbapenemaze, je bil opisan v Izraelu *(23)*. Dokazali so, da je bil sev vnesen iz ZDA. Značilno je, da se tip OXA-48 karbapenemaz v Francijo in Belgijo širi iz področja severne Afrike, v Nemčijo pa iz Turčije. Sevi bakterij s karbapenemazami tipa NDM-I osamljeni v Veliki Britaniji najverjetneje izvirajo s področja Indije. Poročajo o možnem vnosu karbapenemaz tipa NDM-I s področja Balkana, dokazali smo ga tudi že v Sloveniji. Povečan pojav CPE v evropskih državah v zadnjih letih je v veliki meri posledica vnosa CPE KPC iz Grčije in Italije ter povečane prevalence CPE OXA-48. V večini primerov je širjenje teh sevov posledica bolnišničnega zdravljenja bolnikov v tujini. Še pomembnejša pa so odkritja sevov, ki jih ne moremo povezati z zdravljenjem bolnikov na določenih endemskih področjih ter kažejo na avtohtone in zunaj bolnišnične okužbe. Ti najpogosteje pripadajo tipu OXA-48.

Najvišjo prevalenco CPE v Evropi beležijo v Grčiji in Italiji, visoka je tudi v Turčiji in Izraelu. Po podatkih EARS-Net je bil delež proti karbapenemom odpornih *K. pneumoniae* v Grčiji leta 2011 kar 68,2 %. Delež je visok tudi v Italiji in je po podatkih EARS-Net za leto 2011 znašal 26,7 % *(12)*. V Sloveniji so izolati CPE iz hemokultur sporadični in redki (približno en izolat letno). Dokazali smo vnos bakterijskega seva s karbapenemazo tipa OXA-48, ki je bil osamljen pri bolniku iz Libije *(24)*. V Italiji in Grčiji že poročajo o odpornosti proti kolistinu, kar

je še zlasti skrb vzbujajoče, saj je to antibiotik, ki je med redkimi, ki še kažejo delovanje proti CPE *(25-27)*. Nizka prevalenca CPE je še vedno v skandinavskih državah, Nemčiji, na Češkem in v Švici. Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni pripravlja smernice za obvladovanje CPE, poznamo pa že smernice ameriških strokovnjakov za obvladovanje OPZ *(28)*. Najpomembnejše je, da pojava teh bakterij ne rešujemo ločeno, v posameznih zdravstvenih ustanovah, saj problem vsekakor ni lokalen, temveč zahteva regijski pristop in širšo načrtovano obravnavo ter ukrepe glede na trenutno stanje in podatke o pojavljanju CPE, ki je značilno za posamezno regijo.

Clostridium difficile

Zaradi staranja prebivalstva incidenca okužb s *C. difficile* narašča, saj je znano, da se te pogosteje pojavljajo pri starejši populaciji. Eno glavnih načel pri preprečevanju širjenja okužbe s *C. difficile* je, da je simptomatski bolnik najpomembnejši vir za prenose in širjenje okužbe. Bolnik z diarejo v svojo okolico širi številne spore, ki kontaminirajo njegovo kožo, oblačila in površine. Pri preprečevanju prenosov so zato pomembni ukrepi, kot so kontaktna izolacija, dosledna in pravilna uporaba rokavic, dosledno čiščenje površin in pripomočkov s sporocidnimi sredstvi ter drugi sanitarno higienski ukrepi. Septembra 2013 je bil objavljen članek Eyreja in sodelavcev, ki so v svoji raziskavi pokazali, da sta patogeneza in epidemiologija teh okužb lahko celo drugačni od do sedaj uveljavljenega koncepta *(29)*. V študiji so želeli oceniti obsežnost bolnišničnih prenosov. Uporabili so metodo z veliko razločevalno močjo (angl. *single nucleotide variants*, SNV), saj so ugotovili, da tudi znotraj posameznih genotipov, ugotovljenih z ribotipizacijo ali tipizacijo na osnovi zaporedij več lokusov (angl. *multilocus sequence typing*, MLST), obstaja znatna genetska raznolikost. V študiji, ki je trajala 3,6 leta, so določili celotni genom izolatov *C. difficile* simptomatskih bolnikov. Samo 35 % izolatov *C. difficile* bolnikov je bilo s primerjavo celotnega genoma in uporabo metode z veliko razločevalno močjo med seboj genetsko sorodnih (manj ali enako 2 SNV razlik) z vsaj enim od predhodnih izolatov, kar podpira hipotezo o bolnišničnem prenosu okužbe. Še več, le v 38 % oz. 54 % genetsko sorodnih primerih so imeli bolniki skupne kontakte bodisi na oddelku oz. v celotni bolnišnici. Presenetljivo je, da so bili izolati *C. difficile* kar v 45 % genetsko različni (več kot deset SNV razlik od predhodnih izolatov), kar kaže na izredno heterogen in obsežen vir te bakterije. Glede na dejstvo, da je bila povprečna starost bolnikov 78 let, je malo verjetno, da bi bil izvor večine sevov izven proučevane geografske regije, bolj verjetno se zdi, da so se okužili od asimptomatskih nosilcev ali iz okoljskega rezervoarja *(29)*.

Te ugotovitve deloma podirajo tradicionalni koncept razumevanja okužb s *C. difficile*, kjer je simptomatski bolnik glavni vir prenosov okužbe, vendar pa moramo biti pri razlagi kljub temu zadržani. Kot je rezultate analiziral Donskey, te ugotovitve morda ne veljajo v vseh okoliščinah *(30)*. Študija je bila izvedena v času, ko ni bilo izbruha s *C. difficile*, v bolnišnici z zelo visoko postavljenimi zahtevami ukrepov za zmanjšanje prenosov okužb od simptomatskih bolnikov (izolacija bolnikov, sumljivih za okužbo s *C. difficile*, dnevno razkuževanje z natrijevim hipokloritom, nadzor upoštevanja ukrepov). V podobnih okoliščinah so tudi drugi raziskovalci ugotovili, da je bil prenos okužbe med bolniki v manjšini *(31-33)*.

Precejšnji delež bolnikov v študiji bi lahko zgrešili zaradi uporabe precej neobčutljive metode detekcije - encimski imunski test (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) -, ki so jo uporabili v raziskavi. Poleg tega ima ta raziskava še to pomanjkljivost, da niso presejali bolnikov ob sprejemu, torej ne vemo, ali so bili kolonizirani že ob sprejemu ali so osamljene seve pridobili v bolnišnici. Če so bili namreč sevi pridobljeni v bolnišnici, so bili lahko njihov vir asimptomatski nosilci, bolniki, pri katerih niso dokazali okužbe, ali zunanji vir v okolju bolnišnice. Raziskovalci so v zaključku poudarili raznolikost sevov in kot možen vir navedli zunanje okolje kot izvor okužbe.

Raziskava je pomembna zato, ker nam pokaže, da so visoke higienske zahteve in ukrepi ob bolniku s to okužbo nujno potrebni ter lahko veliki meri preprečijo prenos na druge bolnike. Pomembna pa je tudi zaradi same uporabljene metode z veliko

razločevalno močjo, ki nam omogoča boljše razumevanje prenosov *C. difficile* in drugih bolnišničnih patogenov *(30)*.

MIKOLOGIJA

Mikrobiološke kontaminacije zdravilnih pripravkov so zaradi strogega nadzora in dobro premišljenih ukrepov kontrole izjemno redke. Če do tega kljub vsemu pride in gre pri tem za široko distribucijo ter je pripravek namenjen parenteralni uporabi, pa ima kontaminacija lahko zelo hude posledice. Leta 2012 je do takih posledic prišlo v ZDA zaradi kontaminacije kortikosteroidnega pripravka z okoljsko filamentozno glivo, ki so ga uporabljali za simptomatsko zdravljenje in ga aplicirali v epiduralni in paraspinalni prostor ter v periferne sklepe. Prvi primer glivnega meningitisa je bil diagnosticiran 18. septembra 2012 pri 56-letnem bolniku brez dejavnikov tveganja za oportunistične okužbe, ki je zaradi bolečin v križu 46 dni prej epiduralno prejel kortikosteroide. V naslednjem tednu so diagnosticirali še sedem novih primerov subakutno potekajočega meningitisa z značilno pleocitozo v likvorju, štirje od njih so doživeli inzult. Vsi ti bolniki so prav tako epiduralno prejeli kortikosteroide. Po obvestilu farmacevtske družbe o tej najdbi in identifikaciji treh kontaminiranih lotov zdravila je bila distribucija prekinjena, obvestili so vseh 76 zdravstvenih centrov v 23 državah ZDA, ki so prejeli pošiljko, in zdravilo umaknili iz uporabe. V enem mesecu, tj. do 19. oktobra 2012, so o možnosti okužbe obvestili 13.534 (več kot 99 %) potencialno izpostavljenih pacientov. V Agenciji za nadzor hrane in zdravil (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) so 18. oktobra iz še originalno zaprte embalaže kortikosteroidnega zdravila dokazali okoljsko plesen *Exerohilum rostratum* in še dve drugi nepatogeni glivi. Omenjeno plesen so do 8. julija 2013 dokazali pri 153 zbolelih bolnikih in je prevladujoč povzročitelj okužb v tem izbruhu. Prvi, indeksni primer je bil okužen z vrsto *Aspergillus fumigatus*. Kasneje pa so pri posameznih primerih identificirali še *Cladosporium* spp. (pri osmih), *Aspergillus* spp. (pri štirih), *Alternaria* spp. (pri štirih), *Epicoccum nigrum* (pri dveh), *Malassezia restricta* (pri dveh), *Bipolaris* spp., *Chaetomium* spp., coelomycete fungus, *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., *Scopulariopsis brevicaulis* in *Stachybotrys chartarum* (vsako pri enem). *E. rostratum* je temno pigmentirana plesen. Nahaja se v zemlji in rastlinah, najpogosteje na travah, na področjih s toplo in vlažno klimo. Redko povzroča okužbe pri ljudeh, najpogosteje v obliki keratitisa, alergičnega sinusitisa in okužb mehkih tkiv. V poteku izbruha so razvili molekularno diagnostiko za detekcijo glivne DNA v telesnih tekočinah in tkivih (verižna reakcija s polimerazo v realnem času, identifikacija na osnovi genetskega zaporedja področja ITS2). DNA so v kužnini dokazali v obdobju 48 ur, medtem ko so s klasično osamitvijo na gojiščih za identifikacijo potrebovali 7–10 dni. Pri razlagi rezultatov moramo biti pozorni na nizko občutljivost (29 %) metode, ki pa je kljub vsemu višja od klasične (14 %) *(34)*.

Kljub takojšnjemu odzivu in hitri zaustavitvi distribucije kontaminiranega zdravila, ki je bila tudi posledica dolge inkubacijske dobe (0–120 dni), so do 10. decembra 2012 poročali o 590 primerih okužb iz 19 držav ZDA, 37 (6 %) okužb se je končalo s smrtnim izidom. Natančna poročila do 26. novembra 2012 so prejeli od 386 (65 %) obolelih. Od teh je 78 % primerov zbolelo za meningitisom, 17 % jih je imelo spinalno ali paraspinalno okužbo in 3 % bolnikov okužbo enega od perifernih sklepov. Srednja starost bolnikov je bila 64 let *(35)*. Število primerov je počasi upadalo, celokupno pa so do 6. septembra 2013 zabeležili kar 750 primerov okužb in 64 smrtnih izidov *(36)*.

VIROLOGIJA

Junija 2012 je bil v bolnišnico v Savdski Arabiji sprejet 60-letni moški z znaki težko potekajoče pljučnice, ki ji je sledila ledvična odpoved. Bolezen se je končala s smrtjo. To je bil prvi primer, povzročen z novo odkritim koronavirusom, ki so ga poimenovali MERS-CoV (angl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*, MERS-CoV) in je bil opisan oktobra 2012 *(37)*. Gre za virus z enovijačno molekulo RNA in ovojnico. Uvrščamo ga med ß-koronaviruse in je šesti znani koronavirus, ki je sposoben povzročiti okužbo pri ljudeh. Najbolj znan koronavirus do sedaj je bil odkrit leta 2003 in je povzro-

čil epidemijo sindroma akutne respiratorne stiske (SARS), ki je bila razširjena v 30 državah in je zahtevala 800 smrtnih žrtev *(38)*. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je do 30. septembra 2013 zabeležila 130 laboratorijsko potrjenih primerov okužbe z MERS-CoV, pri 58 se je okužba končala s smrtjo. Zadnja dva primera sta bila opisna avgusta 2013. Diagnostika poteka z molekularnimi tehnikami (verižna reakcija s polimerazo v realnem času), rezultat pa morata potrditi dva različna laboratorija. Bolezen se najpogosteje kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem in težkim dihanjem. Prenaša se s tesnim kontaktom. Vsi okuženi so bili povezani z bivanjem v eni od držav Arabskega polotoka, največ primerov je iz Savdske Arabije (108), sledijo Združeni arabski emirati, Katar in Jordanija. Posamezni primeri obolelih iz Nemčije, Francije, Italije, Tunizije in Velike Britanije so se bodisi vrnili s tega področja ali pa so bili v kontaktu z bolnimi osebami. Iz zadnje od naštetih držav so poročali tudi o omejenih lokalnih prenosih med pacienti, ki so bili v tesnem stiku z laboratorijsko potrjenimi ali verjetnimi primeri.

Zabeležili so več manjših izbruhov okužb, med njimi dva brez jasnega dokaza za prenos z osebe na osebo. Pri prvem je šlo za tri družinske člane v Savdski Arabiji, pri drugem pa verjetno za prenos v bolnišnici (dva primera). Tretji izbruh je opisan v Veliki Britaniji, kjer je dokazano, da je šlo za prenos okužbe z bolnika, ki se je vrnil iz Srednjega vzhoda, na dve bližnji osebi *(39)*. Ugotavljajo porast novih primerov, ki so večinoma sporadične narave, in istočasnih izbruhov bodisi v domačem okolju ali med zdravstvenimi delavci. Razlog za porast okužb ni znan in je lahko povezan s povečanim nadzorom, širjenjem virusa iz neznanega izvora, spremembe v vzorcu izpostavljenosti ali sezonsko variabilnostjo.

Glede na znana dejstva SZO priporoča skrbno spremljanje težko potekajočih okužb dihal. Še posebno je treba biti pozoren na nepojasnjeno težko progresivno bolezen ali zaplete bolezni dihal pri bolnikih, ki so kakor koli povezani z območjem arabskega polotoka. Izdali so smernice za preventivo in preprečevanje prenosov ob potrjeni ali sumljivi okužbi *(40)*. Pri tem gre za upoštevanje standardnih preventivnih ukrepov, ki veljajo za vse posameznike: obiskovalce, zdravstvene delavce in druge, ki pridejo v stik z bolnikom z akutno okužbo dihal. Pomembna je pravilna namestitev maske pri tesnem kontaktu (znotraj enega metra) in ob vstopu v sobo bolnika upoštevanje higiene rok pred stikom z bolnikom in njegovo okolico in po njem ter takoj po odstranitvi maske.

LITERATURA

1. Tai JW, Mok ES, Ching PT, et al. Nurses and physicians' perceptions of the importance and impact of healthcare-associated infections and hand hygiene: a multi-center exploratory study in Hong Kong. Infection. 2009; 37 (4): 320-33.
2. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J. The World Health Organization guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30 (7): 611-22.
3. Vandenbos F, Gal J, Dandine M, et al. Assessing the wearing of jewellery by French healthcare professionals. Med Mal Infect. 2011; 41 (4): 192-6.
4. Kirkland KB, Homa KA, Lasky RA, et al. Impact of a hospital-wide hand hygiene initiative on healthcare-associated infections: results of an interrupted time series. BMJ Qual Saf. 2012; 21 (12): 1019-26.
5. Ho ML, Seto WH, Wong LC, et al. Effectiveness of multifaceted hand hygiene interventions in long--term care facilities in Hong Kong: a cluster-randomized controlled trial. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33 (8): 761-7.
6. McGuckin M, Govednik J. Patient empowerment and hand hygiene, 1997-2012. J Hosp Infect. 2013; 84 (3): 191-9.
7. Reid N, Moghaddas J, Loftus M, et al. Can we expect patients to question health care workers' hand hygiene compliance? Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33 (5): 531-2.

8. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. N Engl J Med. 2013; 368 (6): 533–42.
9. Milstone AM, Elward A, Song X, et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. Lancet. 2013; 381 (9872): 1099–106.
10. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. N Engl J Med. 2013; 368 (24): 2255–65.
11. Were MC, Nyandiko WM, Huang KT, et al. Computer-generated reminders and quality of pediatric HIV care in a resource-limited setting. Pediatrics. 2013; 131 (3): e789–96.
12. EARS-Net Database [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control 2013 [citirano 2013 Okt 7]. Dosegljivo na: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx
13. Campanile F, Mongelli G, Bongiorno D, et al. Worrisome trend of new multiple mechanisms of linezolid resistance in staphylococcal clones diffused in Italy. J Clin Microbiol. 2013; 51 (4): 1256–9.
14. McDanel JS, Murphy CR, Diekema DJ, et al. Chlorhexidine and mupirocin susceptibilities of methicillin-resistant staphylococcus aureus from colonized nursing home residents. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57 (1): 552–8.
15. Lekkerkerk WS, van de Sande-Bruinsma N, van der Sande MA, et al. Emergence of MRSA of unknown origin in the Netherlands. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (7): 656–61.
16. Spoor LE, McAdam PR, Weinert LA, et al. Livestock origin for a human pandemic clone of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. MBio [internet]. 2013 [citirano 2013 Okt 7]; 4 (4): e00356–13 Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747577/
17. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011; 17 (10): 1791–8.
18. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2011; 35 (5): 736–55.
19. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, et al. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? J Antimicrob Chemother. 2011; 66 (4): 689–92.
20. Pitout JD. The latest threat in the war on antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis. 2010; 10 (9): 578–9.
21. ECDC. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2011 [citirano 2013 Okt 7]. Dosegljivo na: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf
22. Canton R, Akova M, Carmeli Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (5): 413–31.
23. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, et al. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing Klebsiella pneumoniae in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (2): 818–20.
24. Pirs M, Andlovic A, Cerar T, et al. A case of OXA-48 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a patient transferred to Slovenia from Libya, November 2011. Euro Surveill [internet]. 2011 [citirano 2013 Okt 7]; 16 (50): 20042. Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20042
25. Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, et al. An update of the evolving epidemic of blaKPC-2-carrying Klebsiella pneumoniae in Greece (2009–10). J Antimicrob Chemother. 2011; 66 (7): 1510–3.
26. Kontopoulou K, Protonotariou E, Vasilakos K, et al. Hospital outbreak caused by Klebsiella pneumoniae producing KPC-2 beta-lactamase resistant to colistin. J Hosp Infect. 2010; 76 (1): 70–3.
27. Mezzatesta ML, Gona F, Caio C, et al. Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, Klebsiella pneumoniae infections in two Sicilian hospitals. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (9): 1444–7.
28. CDC. Guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 [citirano 2013 Okt 7]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf
29. Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, et al. Diverse sources of C. difficile infection identified on whole-genome sequencing. N Engl J Med. 2013; 369 (13): 1195–205.
30. Donskey CJ. Clostridium difficile – beyond the usual suspects. N Engl J Med. 2013; 369 (13): 1263–4.
31. Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, et al. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in Clostridium difficile transmission. Clin Infect Dis. 2013; 57 (8): 1094–102.

32. Samore MH, Bettin KM, DeGirolami PC, et al. Wide diversity of Clostridium difficile types at a tertiary referral hospital. J Infect Dis. 1994; 170 (3): 615-21.
33. Norén T, Akerlund T, Bäck E, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community--acquired Clostridium difficile infection in a Swedish county. J Clin Microbiol. 2004; 42 (8): 3635-43.
34. Gade L, Scheel CM, Pham CD, et al. Detection of fungal DNA in human body fluids and tissues during a multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. Eukaryot Cell. 2013; 12 (5): 677-83.
35. Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, et al. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections - preliminary report. N Engl J Med [internet]. 2012 [citirano 2013 Okt 7]. Dosegljivo na: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1213978
36. CDC. Multistate fungal meningitis outbreak investigation [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [citirano 2013 Okt 7]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis.html
37. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012; 367 (19): 1814-20.
38. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Nat Med. 2004; 10 (12 Suppl): S88-97.
39. Neuhauser L, Ivey SL, Huang D, et al. Availability and readability of emergency preparedness materials for deaf and hard-of-hearing and older adult populations: issues and assessments. PLoS One [internet]. 2013 [citirano 2013 Okt 7]; 8 (2): e55614. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581545/
40. WHO. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of novel coronavirus (nCoV) infection [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Okt 7]. Dosegljivo na: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/IPCnCoVguidance_06May13.pdf

Iztok Štrumbelj[1], Manica Mueller - Premru[2], Mateja Pirš[3], Katja Seme[4]

Odpornost izbranih po Gramu negativnih bakterij – na pragu poantibiotične dobe

Resistance of Selected Gram-Negative Bacteria – Approaching the Postantibiotic Era

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: enterobakterije, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Neisseria gonorrhoeae*

Odpornost po Gramu negativnih bakterij hitro narašča. Predstavljamo vpogled v odpornost enterobakterij in vrst *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ter *Neisseria gonorrhoeae*. Enterobakterije so pogost povzročitelj doma in v bolnišnici pridobljenih okužb, zato vsako povečanje deleža odpornih izolatov prizadene veliko bolnikov. V zadnjih letih po svetu in pri nas v domačem in zdravstvenem okolju močno narašča delež izolatov vrste *Escherichia coli* z betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja; pogosta je tudi *Klebsiella pneumoniae* z betalaktamazami razširjenega spektra. Najhujši izziv so enterobakterije s karbapenemazami, saj so odporne proti skoraj vsem antibiotikom. Pri nas se pojavljajo posamično, vendar je vsak primer velika grožnja, saj se, kot učijo izkušnje nekaterih držav, lahko v nekaj mesecih razširijo po številnih bolnišnicah. *P. aeruginosa* in *A. baumannii* sta bakteriji, ki povzročata pretežno okužbe, povezane z zdravstvom, naravno sta občutljivi le za majhno število antibiotikov, pa še proti tem sta sposobni hitro pridobiti odpornost. Gonokoki so postali odporni proti številnim antibiotikom, nekateri izolati tudi proti cefalosporinom tretje generacije, tako da je zdaj zdravilo izbora za zdravljenje gonoreje kombinacija ceftriaksona in azitromicina. Okužbe z večkratno odpornimi, ekstremno odpornimi in proti vsem znanim antibiotikom odpornimi izolati nas opozarjajo, da moramo storiti vse, da ohranimo učinkovitost nepogrešljivih protibakterijskih zdravil.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Neisseria gonorrhoeae*

This article presents an insight into the rapidly growing resistance of selected Gram-negative bacteria within the family *Enterobacteriaceae* and in species *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Enterobacteriaceae* are a common cause of community- and hospital-acquired infections. Any increase in the proportion of resistant isolates therefore affects many patients. In Slovenia and globally, the proportion of *Escherichia coli* isolates with extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) has increased greatly in community and hospital environment in recent years; ESBL-*Klebsiella pneumoniae* is also

[1] Mag. Iztok Štrumbelj, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota; iztok.strumbelj@zzv-ms.si

[2] Izr. prof. dr. Manica Müller - Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[4] Prof. dr. Katja Seme, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

common. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* are the most serious challenge because they are resistant to almost all antibiotics. Even though there are only single cases reported in Slovenia, they nevertheless present urgent threat; reports from some countries have shown that carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* can spread across many hospitals in few months. *P. aeruginosa* and *A. baumannii* are etiological agents of predominantly healthcare-associated infections. They are intrinsically sensitive to only few antibiotics and capable of rapid development of resistance even to them. *N. gonorrhoeae* has become resistant to many antibiotics; some isolates are resistant even to third generation cephalosporins. Consequently, the drug of choice is currently a combination of ceftriaxone and azithromycin. Infections with multi-drug-resistant, extensively-resistant, and pandrug-resistant isolates remind us that we must adopt all possible measures to preserve the effectiveness of indispensable antibacterial agents.

UVOD

Odpornost proti protimikrobnim zdravilom globalno hitro narašča, posebej hitro pri po Gramu negativnih bakterijah *(1, 2)*. Novih antibiotikov zanje skorajda ni in breme za človeštvo je veliko, zato se vrstijo pobude, da bi stanje izboljšali. Številni dokumenti so na voljo na spletnih straneh evropskega (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) in ameriškega (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) centra za nadzor in preprečevanje bolezni *(1, 2)*. V članku se osredotočamo na najpogostejše in najodpornejše po Gramu negativne bakterije, to so enterobakterije, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* in *Neisseria gonorrhoeae (1, 2)*.

Namen članka je predstaviti pregled globalnih dogajanj na področju odpornosti teh bakterij in nekaterih sprememb, ki jih prinaša prehod Slovenije na evropske smernice za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila organizacije *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) v začetku leta 2014. Podatke o odpornosti navedenih bakterij v Sloveniji je mogoče najti na spletni strani Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ), za invazivne izolate pa na spletni strani Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije. V besedilu jih navajamo le redko, da splošno dogajanje umestimo v naš čas in prostor *(3, 4)*.

EUCAST, MEHANIZMI ODPORNOSTI IN POROČANJE O OBČUTLJIVOSTI OZ. ODPORNOSTI

V Sloveniji trenutno uporabljamo smernice ameriške organizacije *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), od leta 2014 pa bomo uporabljali evropske smernice organizacije EUCAST *(5-8)*. Obe organizaciji imata isto stališče: ugotovitev katerega koli mehanizma odpornosti (npr. prisotnost karbapenemaz) ne spremeni poročanja o klinični kategoriji odpornosti po Gramu negativnih bacilov (rezultat testiranja je: občutljivost - S, zmanjšana občutljivost - I ali odpornost - R) in mehanizem odpornosti je treba določati, saj je epidemiološko pomemben *(5-6)*.

V naboru antibiotikov, ki jih je mogoče testirati, in v interpretaciji minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) cefalosporinov je med merili CLSI in EUCAST nekaj razlik. Pri ceftazidimu in cefepimu je po merilih EUCAST zgornja MIK za občutljivost mnogo nižja - to pomeni, da bo rezultat občutljivosti še zanesljiveje napovedoval klinično učinkovitost antibiotika, bo pa delež za ceftazidim in cefepim občutljivih izolatov manjši. Podobno velja za piperacilin s tazobaktamom, pri ceftriaksonu in cefotaksimu pa med organizacijama v interpretaciji ni razlik *(5-6)*. Ugotovili so, da noben oralni cefalosporin izven sečil ne doseže zadovoljivih koncentracij za zdravljenje okužb z

enterobakterijami, zato je določanje občutljivosti za te antibiotike po merilih EUCAST omejeno na izolate iz sečil *(6)*.

Večkratna odpornost, ekstremna odpornost, popolna odpornost

Poleg antibiotikov zmanjkuje tudi besed. Večkratno odporne bakterije so pri nas ustaljen pojem za angleški izraz *multidrug-resistant bacteria* (MDR). Za pojma *extensively drug-resistant* (XDR) in *pandrug-resistant* (PDR) smo v tem prispevku kot začasno rešitev uporabili izraze ekstremna odpornost in popolna odpornost, čakajoč dogovor strok. Pomen istih poimenovanj v različnih objavah je različen, zato je leta 2011 izključno za namene javnozdravstvenega spremljanja odpornosti mednarodna skupina podala začasne opredelitve stopnjevanja odpornosti za nekatere najpogostejše bakterije, kar je nujno za mednarodno sporazumevanje *(9)*.

Primer postopka za izolat enterobakterije: ugotoviti je treba občutljivost za 28 antibiotikov, ki so razdeljeni v 17 kategorij. Če je rezultat zmanjšana občutljivost (I) ali odpornost (R) proti posameznemu antibiotiku po kriterijih CLSI ali EUCAST ali *Food and Drug Administration* (FDA), to interpretiramo kot odpornost proti antibiotiku; naravne odpornosti vrste ne upoštevamo *(9)*. Nato uporabimo naslednje opredelitve: večkratno odporen je izolat, ki je odporen proti vsaj enemu antibiotiku iz vsaj treh kategorij antibiotikov; ekstremno odporen je izolat, ki je odporen proti vsaj enemu antibiotiku iz vsake kategorije, razen iz ene ali dveh kategorij; popolnoma odporen je izolat, ki je odporen proti vsem antibiotikom s seznama *(9)*.

Vsaka bolj odporna podskupina je podskupina prejšnje *(9)*. Večkratno odporna množica je zelo heterogena, zato skupina podpira uporabo kategorije »možna ekstremna odpornost« - kategorija sicer ni mednarodno primerljiva, je pa uporabna (npr. za interno komunikacijo ali kot kriterij, da izolat pošljemo v obsežnejšo analizo) *(9)*.

ENTEROBAKTERIJE

Enterobakterije so pogost povzročitelj doma in v zdravstvu pridobljenih okužb, zato vsako povečanje deleža odpornih izolatov prizadene veliko bolnikov *(3-4)*. Iz kužnin pri invazivnih okužbah smo leta 2011 osamili 1002 prva izolata *E. coli* in 232 prvih izolatov *K. pneumoniae (4)*. Za primerjavo: invazivnih izolatov *Pseudomonas aeruginosa* je bilo 118 *(4)*.

Odpornost zaradi betalaktamaz AmpC pri enterobakterijah

Pri rodovih *Enterobacter* in *Serratia* ter vrstah *Citrobacter freundii* in *Morganella morganii* so geni za betalaktamaze AmpC naravno prisotni. Če so izolati navedenih bakterij občutljivi za cefalosporine tretje generacije, to pomeni, da se betalaktamaze AmpC tvorijo v majhnih količinah (represorski geni). Nevarnost je v tem, da se med zdravljenjem (najpogosteje pri sepsi in pri rodu *Enterobacter*) lahko zgodi, da se gen za betalaktamaze AmpC začne bolj izražati in sev postane odporen. Na možnost razvoja odpornosti med zdravljenjem mikrobiološki laboratorij opozori s posebno opombo *(7-8)*.

Cefepim je cefalosporin četrte generacije in betalaktamaze AmpC nanj ne delujejo, zato se nanj opomba ne nanaša *(7)*. Švicarski avtorji so ugotovili, da je zdravljenje s cefepimom pri sepsi, ki jo povzroča za cefepim občutljivi *Enterobacter*, zelo učinkovito, zato uporaba karbapenemov ni potrebna *(10)*.

Izolati *E. coli* in *K. pneumoniae* lahko pridobijo gen za betalaktamaze AmpC na plazmidu. Takšni izolati so pri nas redki, saj skoraj vso odpornost proti cefalosporinom tretje generacije pri nas povzročajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum betalactamase*, ESBL) *(3-4, 7)*.

Odpornost enterobakterij zaradi betalaktamaz z razširjenim spektrom delovanja

O odpornosti zaradi encimov ESBL je veliko znanega, v svetu in pri nas je bilo o tem veliko napisanega, zato bomo temo obdelali zelo na kratko, saj je prispevek namenjen predvsem bakterijam na pragu poantibiotične dobe. Katera koli vrsta enterobakterij lahko pridobi encime ESBL, posledica je odpornost proti mnogim betalaktamskim antibiotikom. Encimi ESBL razgrajujejo tudi cefalosporine tretje in četrte generacije (različne cefalosporine različno učinkovi-

to). Izolati enterobakterij, ki tvorijo encime ESBL, so lahko občutljivi za amoksicilin s klavulansko kislino ali piperacilin s tazobaktamom *(11)*. Encimi ESBL ne razgrajujejo karbapenemov *(11)*. Izolati z ESBL so zaradi pridruženih mehanizmov odpornosti pogosto odporni tudi proti antibiotikom, ki niso betalaktamski *(1-4, 7, 11, 12)*.

V zadnjih letih se je pogostost enterobakterij z ESBL močno povečala *(3, 4)*. *K. pneumoniae* z ESBL povzroča pretežno okužbe, povezane z zdravstvom, *E. coli* z ESBL pa je v velikem številu prisotna v različnih ekosistemih (ljudje, živali - hrana, okolje) *(11, 12)*. Pojavili in globalno razširili so se virulentni kloni (npr. ST131), ki so združili virulenco in odpornost v istem sevu, zato okužbe ljudi lahko nastanejo v domačem okolju, bolnišnicah ali v ustanovah za dolgotrajno nego; meje so zabrisane *(11, 12)*.

Pri nas je med invazivnimi izolati delež izolatov *E. coli* z ESBL porasel z 2 % leta 2006 na 9 % leta 2011 *(4)*. Delež invazivnih izolatov *K. pneumoniae* z ESBL se je v tem obdobju gibal med 22 in 32 % *(4)*. Vsak odstotek odpornosti pogoste bakterije pomeni veliko bolnikov - leta 2012 smo med vsemi izolati iz bolnišničnih ambulant in oddelkov osamili 915 prvih izolatov *E. coli* z ESBL in 796 prvih izolatov *K. pneumoniae* z ESBL *(3)*.

Enterobakterije z ESBL zmanjšajo uspeh zdravljenja, povečajo obolevnost in smrtnost ter povečajo stroške, posledična večja raba karbapenemov pa vodi v nove težave *(11)*. Gre za velik problem, ki si zasluži čimprejšnjo poglobljeno analizo zbranih podatkov, pridobitev dodatnih podatkov o pogostosti v različnih populacijah in preučitev možnosti za dodatne ukrepe *(1-4, 11, 12)*.

Odpornost enterobakterij proti karbapenemom in karbapenemaze

Enterobakterije s karbapenemazami (angl. *carbapenemase-producing Enterobactericeae*, CPE) so danes resna grožnja (angl. *urgent threat*) *(1, 2, 13-26)*. Ko Nordmann in Cornaglia pozivata k ukrepanju, navajata tri razloge *(13)*:

- enterobakterije (predvsem *E. coli*) so vir najpogostejših okužb pri ljudeh - umrljivost je visoka,
- možnosti zdravljenja so zelo omejene in
- število izolatov s karbapenemazami v številnih državah po svetu je še vedno omejeno, zato je še vedno možen nadzor in preprečevanje širjenja.

Karbapenemaze so betalaktamaze z najširšim spektrom delovanja, razgrajujejo namreč tudi karbapeneme *(14, 15)*. Odpornost proti karbapenemom in prisotnost karbapenemaz nista sinonima *(7, 16, 26)*. CPE so lahko občutljive za enega ali vse karbapeneme (zelo redko), odpornost proti karbapenemom pa ni vedno posledica karbapenemaz *(18, 20, 21)*. Karbapenemaze so epidemiološko najpomembnejši mehanizem odpornosti proti karbapenemom. Drugi mehanizem je izločanje ESBL ali betalaktamaz AmpC in hkratno zmanjšanje prepustnosti celične stene - menijo, da imajo ti izolati majhno sposobnost širjenja, zato so epidemiološko manj pomembni *(21)*. Tretji vzrok odpornosti, le proti imipenemu, je naravna slaba občutljivosti nekaterih izolatov rodov *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* in *Serratia* za ta karbapenem *(22)*.

Karbapenemaze so prisotne pri različnih vrstah enterobakterij - najpogostejše so pri vrsti *K. pneumoniae*, sledita *E. coli* in rod *Enterobacter (14)*. CPE se širijo horizontalno in vertikalno *(17, 18)*. Pri horizontalnem širjenju se mobilni genetski elementi z zapisom za gene za karbapenemaze prenesejo v druge bakterije iste ali druge vrste *(17, 18)*. Pri vertikalnem načinu širjenja se širi klon bakterije, ki vsebuje karbapenemaze. To so t. i. »uspešni kloni«, ki imajo veliko sposobnost širjenja. Uspešni kloni lahko v kratkem času povzročijo najhitrejše širjenje CPE na nacionalni ravni in globalno *(14, 17)*.

Enterobakterije s CPE poleg karbapenemaz zelo pogosto vsebujejo še druge mehanizme odpornosti, tako da so praviloma odporne proti večini znanih antibiotikov *(13)*. V preglednici 1 je prikazana občutljivost po CLSI za izbrane antibiotike treh izolatov bakterije *K. pneumoniae* - dva sta klinična izolata, tretji je kontrolni sev iz ameriške zbirke *American Type Culture Collection* (ATCC). Gre samo za tri primere, a njihovi vzorci odpornosti prikazujejo jedro problema *(13)*.

Tabela 1. *Občutljivost izolatov bakterije Klebsiella pneumoniae – prikaz treh primerov: izolat z naravno odpornostjo, izolat z betalaktamazo z razširjenim spektrom delovanja (ESBL), izolat s karbapenemazo NDM-1 (K. pneumoniae ATCC BAA-2146). S – občutljivost, I – zmanjšana občutljivost, R – odpornost.*

Antibiotik	*Klebsiella pneumoniae* z naravno odpornostjo	*Klebsiella pneumoniae* z ESBL	*Klebsiella pneumoniae* s karbapenemazo NDM-1
Ampicilin	R	R	R
Amoksicilin s klavulansko kislino	S	I	R
Piperacilin – tazobaktam	S	S	R
Cefuroksim	S	R	R
Ceftriakson	S	R	R
Ceftazidim	S	R	R
Cefepim	S	S	R
Imipenem	S	S	R
Meropenem	S	S	R
Ertapenem	S	S	R
Ciprofloksacin	S	R	R
Trimetoprim-sulfametoksazol	S	R	R
Gentamicin	S	R	R
Amikacin	S	S	R

Karbapenemaze uvrščamo v tri molekularne razrede po Amblerju: A, B in D. Poznanih je veliko tipov, v nadaljevanju bomo omenili le najpogostejše *(14, 15, 21)*.

V razredu A so najpogostejše karbapenemaze KPC (KPC-2, KPC-3), ki se najhitreje epidemično širijo: v nekaj mesecih se lahko razširijo v bolnišnice po celi državi, njihovo globalno širjenje je pogosto povezano z uspešnimi kloni, npr. ST258 *(17, 20)*. Imajo zelo širok spekter delovanja, razgrajujejo vse betalaktamske antibiotike. Pogoste so v vzhodnem delu ZDA, Izraelu, Grčiji in Italiji, kjer so se v enem letu razširile v skoraj vse regije države *(17, 20)*.

V razredu B (metalobetalaktamaze) so najpogostejše karbapenemaze VIM in NDM. Karbapenemaza NDM-1 je močno razširjena po Indijski podcelini, tudi izven bolnišnic; drugo žarišče je verjetno tudi Balkan *(14)*.

V razredu D so OXA-48 in njim podobne karbapenemaze *(18)*. CPE z OXA-48 v začetni fazi širjenja pogosto izražajo nizko stopnjo odpornosti in slabo rastejo na selektivnih gojiščih za CPE *(18)*. CPE OXA-48 so pogoste v severni Afriki in se širijo v države, ki imajo s temi državami veliko stikov (npr. Francija); v različne države, tudi v Slovenijo, so jih med zdravljenjem prinesli poškodovani bolniki iz Libije *(19)*.

Položaj glede enterobakterij s karbapenemazami v Evropi

V nedavni raziskavi (podatki so za februar 2013) so evropski strokovnjaki ocenili pogostost CPE v 39 državah (petstopenjska lestvica) in pripravljenost držav na izziv *(16)*. Karbapenemaze so najpogostejše v Grčiji, Italiji in Malti; edina država, kjer so uspeli pogostost CPE zmanjšati, je Izrael; največji porast, s prve stopnje (posamezni primeri) na peto stopnjo (večina bolnišnic v državi neredko sprejme avtohtone primere), se je v treh letih zgodil na Malti *(16)*. Slovenija je glede pogostosti CPE na prvi stopnji. V sistemu nacionalnega obvladovanja CPE so ocenjevali prisotnost šestih elementov, v Sloveniji smo imeli tri *(16)*.

Širjenje enterobakterij s karbapenemazami in preprečevanje širjenja

Zdi se, da na nevarnost širjenja CPE najbolj nazorno opozarja nedavno dogajanje v Izraelu. Najprej je v 27 bolnišnicah približno šest mesecev potekal izbruh okužb, ki jih je povzročala bakterija *K. pneumoniae* s karbapenemazami KPC, ne da bi posamezne bolnišnice vedele za probleme drugih *(23, 24)*. Ko so ugotovili, da gre za nacionalni izbruh, je bilo okuženih že 1275 bolnikov *(24)*. Ob vrhuncu izbruha so imeli mesečno 186 primerov obolenj, a z vrsto sistematičnih ukrepov so v enem letu uspeli zmanjšati število primerov okužb na 40 mesečno *(24)*. Skratka, zamudili so začetno priložnost za ukrepanje, nato so število novih okužb močno zmanjšali, a ostaja velik rezervoar nosilcev *K. pneumoniae* s KPC v ustanovah za dolgotrajno oskrbo; še vedno so na četrti stopnji zgoraj omenjene lestvice *(15-17, 24)*.

Ključna ukrepa za uspešno preprečevanje širjenja CPE sta predvsem zgodnje odkrivanje primerov ter omejitev širjenja z ukrepi bolnišnične higiene in s presejalnim testiranjem bolnikov in njihovih stikov *(17, 23)*. V članku Munoz-Price in sodelavcev je preglednica s svežnji ukrepov, ki so jih v različnih okoliščinah uporabili, ter njihova uspešnost. Ugotavljajo, da izbruha okužb s CPE v delu Velike Britanije, ki je povzročen predvsem s horizonatalnim širjenjem karbapenemaz, niso uspeli zaustaviti *(17)*. Poleg dela v bolnišnici je nujno obvladovanje CPE izven akutnih bolnišnic v različnih ustanovah, kjer je lahko rezervoar CPE *(25)*.

Mikrobiološka diagnostika in kritični izvidi, dodatni antibiotiki v antibiogramu

Z mikrobiološkimi postopki občutljivost za karbapeneme in prisotnost karbapenemaz v izolatih ugotavljamo po ločenih poteh s skupnim začetkom, in sicer s testiranjem občutljivosti za antibiotike *(7, 22)*. Če npr. izberemo disk difuzijski antibiogram, dobljeno zaviralno cono uporabimo za uvrstitev v kategorijo S, I in R v izvidu in kot presejalni test na karbapenemaze *(17)*. Če je presejalni test na karbapenemaze pozitiven, sledijo potrditveni fenotipski in po potrebi molekularni testi in končni rezultat je prisotnost ali odsotnost karbapenemaz *(17)*.

V SKUOPZ vseskozi usklajujemo postopke. Naši postopki za presejanje izolatov na CPE in potrditveno testiranje na CPE so usklajeni s smernicami EUCAST *(17)*. Uporabljamo več različnih protokolov za izolacijo CPE iz presejalnih kužnin - postopki ne pri nas ne v svetovnem merilu še niso poenoteni *(22)*.

Laboratoriji smo zadolženi za sporočanje kritičnih izvidov. Da bi na posebej pomembne izolate enotno opozorili, smo se odločili, da bomo tem izolatom dodali »značilnost« (kot to velja npr. za ESBL ali proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*). Smernice CDC zahtevajo prijavo izolatov, ki so odporni proti karbapenemom in cefalosporinom (kriterij je na poseben način opredeljen rezultat antibiograma), britanski avtorji pa zahtevajo poročanje le o CPE (kriterij je mehanizem odpornosti) *(22, 26)*. V SKUOPZ menimo, da je pomembno oboje, zato smo opredelili dve skupini izolatov, ki sta epidemiološko tako pomembni, da je smiselno dodati posebno »značilnost« ob imenu izolata, ki jo pojasnimo v opombi izvida. Določili smo dve »značilnosti« izolata: prvič CRE in drugič CRE-CPE. Naša opredelitev CRE je modifikacija opredelitve CRE po CDC *(26)*:

- Izolat CRE je enterobakterija, za katero smo pri testiranju občutljivosti ugotovili, da je zmanjšano občutljiva ali odporna (I ali R) za meropenem ali imipenem ali doripenem (rezultat ertapenema ni pomemben). Izjema so izolati rodov *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* in *Serratia* - tu velja, da izolat ni CRE, če ima rezultat I ali R samo za imipenem (pod pogojem, da je testirana občutljivost za meropenem in ertapenem in je rezultat testiranja S).
- Izolat CRE-CPE je enterobakterija, ki dokazano tvori karbapenemaze. Zadoščala bi kratica CPE, ki pa je preveč podobna CRE, zato smo se odločili za sestavljenko CRE-CPE.

Pri izolatu enterobakterij, pri katerem s testiranjem občutljivosti ugotovimo, da je odporen proti karbapenemu ali karbapenemom, takoj sporočimo, da gre za CRE in nadaljujemo s potrditvenim testiranjem. Če so

potrditveni testi pozitivni, sporočimo, da je izolat CRE-CPE, kar je tudi končni rezultat.

Dodatno testiranje antibiotikov

Pogosto so izolati CPE odporni proti številnim antibiotikom, zato je smiselno testirati dodatne antibiotike, npr. kolistin in tigeciklin; rod *Proteus* je naravno odporen proti obema *(17, 23, 27)*. Za tigeciklin je FDA objavila opozorilo, da je smrtnost pri zdravljenju z njim večja kot pri zdravljenju z drugimi antibiotiki *(28)*. Za določanje občutljivosti za kolistin po EUCAST je pri vseh bakterijah, ne le enterobakterijah, treba določiti MIK, metoda z diski ni uporabna *(6)*. Izbira zdravljenja okužb s CPE ni tema tega prispevka. Rezultati testiranja občutljivosti so le eno od izhodišč za izbor antibiotika. Običajno svetujejo kombinacijo dveh antibiotikov *(17, 22, 23)*.

ACINETOBACTER BAUMANNII

A. baumannii povzroča pretežno okužbe, povezane z zdravstvom (pljučnica, meningitis, bakteriemija, okužbe sečil in ran), zlasti v intenzivnih enotah *(29)*. Že naravno je bakterija odporna proti številnim antibiotikom. Po EUCAST so za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo občutljivi sevi, uporabni imipenem, meropenem ali doripenem, ciprofloksacin in levofloksacin ter trimetoprim-sulfametoksazol *(7)*. Rezervni antibiotik je kolistin *(29)*.

Odpornost proti karbapenemom (to praviloma pomeni prisotnost karbapenemaz, največkrat iz skupin OXA-23, OXA-40 in OXA-58, v zadnjem času tudi z NDM-1) postaja v Evropi vse pogostejša. V Sloveniji smo leta 2012 ugotovili odpornost proti imipenemu pri 18 % izolatov *A. baumannii (3, 29-31)*. Bolnišnični izbruhi so težko obvladljivi, bakterija na rokah in v okolju zelo dolgo preživi - ob enem od izbruhov poročajo, da so morali zapreti oddelek, da so izbruh zaustavili *(29-32)*.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

P. aeruginosa je bakterija, ki je naravno prisotna v neživem okolju, a povzroča pretežno okužbe, povezane z zdravstvom *(33)*. Po EUCAST so za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo občutljivi sevi, uporabni piperacilin s tazobaktamom, ceftazidim in cefepim, imipenem, meropenem in doripenem, ciprofloksacin in levofloksacin ter aminoglikozidi, ki so običajno uporabljeni v kombinaciji z betalaktami *(7)*. Rezervni antibiotik je kolistin; proti tigeciklinu je bakterijska vrsta *P. aeruginosa* naravno odporna *(7)*.

Največji problem so postali sevi *P. aeruginosa* s karbapenemazami, najpogosteje so to metalobetalaktamaze VIM-2; ti sevi se pojavljajo globalno, tudi na Balkanu *(33)*. V veliki večletni raziskavi so ugotovili naglo širjenje teh klonov v Rusiji in sosednjih državah - izolati so bili ekstremno odporni. V zadnjem obdobju je 5 % teh sevov pridobilo še odpornost proti kolistinu, ki je bil edini antibiotik, za katerega so bili izolati pogosto občutljivi *(33)*. Skandinavci so ugotovili, da je prisotnost metalobetalaktamaz v državi posledica vnosa uspešnih klonov in lokalnega razsoja - dva izolata sta bila popolnoma odporna *(34)*.

Med 118 invazivnimi izolati pri nas smo leta 2011 ugotovili odpornost proti ceftazidimu le pri 8 % izolatov, kar 23 % izolatov pa je bilo odpornih proti imipenemu. Lahko sklepamo, da je bila odpornost proti imipenemu pri večini izolatov posledica kombinacije mutacijskih sprememb v številnih mehanizmih odpornosti, ki so bakteriji naravno na voljo (aktivno izčrpavanje antibiotika iz bakterijske celice, zmanjšana prepustnost bakterijske celične stene), saj karbapenemaze običajno povzročijo odpornost tudi proti ceftazidimu *(22)*. Pri enem našem izolatu smo dokazali metalobetalaktamazo, zato bomo morali biti v prihodnje zelo pozorni tudi na to bakterijo *(4)*.

NEISSERIA GONORRHOEAE

Tako CDC kot ECDC opozarjata, da »lahko gonoreja kmalu postane bolezen, ki je ni mogoče zdraviti« *(2, 35)*. Odpornost se je pojavila proti večini antibiotikov, danes pa so problem večkratno odporni sevi, odpornost proti cefiksimu ter pojav neuspešnega zdravljenja s ceftriaksonom *(36, 37)*. V Sloveniji so ugotovili drugi evropski primer dokazano neuspešnega zdravljenja s ceftriaksonom pri gonoreji žrela *(37)*.

V evropskem poročilu o odpornosti izolatov iz leta 2011 (študija *The European gonococcal antimicrobial surveillance programme*, EURO-GASP) so navedeni podatki

o odpornosti v različnih državah - Slovenija je sodelovala z 19 izolati *(36)*. Leta 2012 je število izolatov pri nas poraslo na 48, občutljivost za cefiksim (oralni cefalosporin) je bila 88 %, za azitromicin 33 %, za ciprofloksacin 58 % in za ceftriakson 100 % *(3)*. *N. gonorrhoeae* je prva bakterija, pri kateri za testiranje občutljivosti za antibiotike Slovenija uporablja smernice EUCAST *(3)*.
Da bi preprečili neuspešno zdravljenje, so pripravili evropski akcijski načrt - spremljanje odpornosti je seveda del načrta - in objavili evropske smernice za zdravljenje gonoreje: po njih je zdravilo izbora ceftriakson s hkratno uporabo azitromicina *(35, 38)*.

PROTI VSEM ANTIBIOTIKOM ODPORNE BAKTERIJE

Opisani mehanizmi odpornosti, predvsem povezani s karbapenemazami, privedejo do uporabe zadnjih rezervnih protimikrobnih učinkovin, kar izzove pojav ali izražanje novih mehanizmov odpornosti: posledica so bakterije, ki so odporne proti vsem znanim antibiotikom - okužbe z njimi pomenijo vstop v poantibiotično obdobje *(39-41)*.

ZAKLJUČEK

Okužbe z večkratno odpornimi, ekstremno odpornimi in popolnoma odpornimi izolati nas opozarjajo, da moramo storiti vse, da ohranimo učinkovitost protibakterijskih zdravil.

LITERATURA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013. [citirano 2013 Sep 25] Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf
2. ECDC/EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: Time to react [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Control and Prevention; 2009. [citirano 2013 Sep 25] Dosegljivo na: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf
3. Štrumbelj I, Berce I, Čretnik-Žohar T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2012 [internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila, 2013 [citirano 2013 Sep 19] Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/
4. Kolman J, Müller-Premru M, Korošec A, et al. Podatki mreže EARS-Net Slovenija. In: Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al, eds. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2011 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2012; 83-90. [citirano 2013 Sep 25] Dosegljivo na: http://www.ivz.si/gradiva_nalezljive_bolezni?pi=5&_5_Filename=6179.pdf&_5_MediaId=6179&_5_AutoResize=false&pl=105-5.3.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; informational supplement. Dokument M100-S22. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1 [internet]. 2013 [citirano 2013 Sep 25] Dosegljivo na: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_3.1.pdf
7. Giske C, Cantón R, Stefani S, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance [internet]. 2013. [citirano 2013 Sep 25] Dosegljivo na: http://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview/?tx_ttnews[tt_news]=54&cHash=06c9dc39201f440460e139d4a3b6c55d
8. Leclercq R, Cantón R, Brown DF et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect. 2013; 19 (2): 141-60.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (3): 268-81.
10. Hilty M, Sendi P, Seiffert SN, et al. Characterisation and clinical features of Enterobacter cloacae bloodstream infections occurring at a tertiary care university hospital in Switzerland: is cefepime adequate therapy? Int J Antimicrob Agents. 2013; 41 (3): 236-49.

11. Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. Drugs. 2010; 70 (3): 313–33.
12. Zdovc I, Golob M, Seme K, et al. Odpornost proti protimikrobnim zdravilom pri bakterijah, izoliranih iz živali in živil. Med Razgl 2012; 51 Suppl 6: 77–85.
13. Nordmann P, Cornaglia G. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action! Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (5): 411–2.
14. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011; 17 (10): 1791–8.
15. Cantón R, Akova M, Carmeli Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (5): 413–31.
16. Glasner C, Albiger B, Buist G, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. Euro Surveill [internet]. 2013 [citirano 2013 Sep 25]; 18 (28): 20525. Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20525
17. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo Ra, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis. 2013; 13 (9): 785–96.
18. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. J Antimicrob Chemother. 2012; 67 (7): 1597–606.
19. Pirš M, Andlovic A, Cerar T, et al. A case of OXA-48 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a patient transferred to Slovenia from Libya, November 2011. Euro Surveill [internet]. 2011 [citirano 2013 Sep 25]; 16 (50): 20042. Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20042
20. Giani T, Pini B, Arena F, et al. Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. Euro Surveill [internet]. 2013 [citirano 2013 Sep 19]; 18 (22): 20489. Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20489
21. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (5): 432–8.
22. Health Protection Agency. Laboratory detection and reporting of bacteria with carbapenem-hydrolysing betalactamases (carbapenemases) [internet]. Standards Unit, Microbiology Services Division, HPA; 2013. [citirano 2013 Sep 25] Dosegljivo na: http://www.hpa.org.uk/ProductsServices/MicrobiologyPathology/UKStandardsForMicrobiologyInvestigations/TermsOfUseForSMIs/AccessToUKSMIs/SMIUKProtocols/smiP08LaboratoryDetectionandReportingofBacteria/http:/www.hpa.org.uk/ProductsServices/MicrobiologyPatholo
23. Akova M, Daikos GL, Tzouvekelis L, et al. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (5): 439–48.
24. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011; 52 (7): 848–55.
25. Aschbacher R, Pagani L, Doumith M, et al. Metallo-betalactamases among Enterobacteriaceae from routine samples in an Italian tertiary-care hospital and long-term care facilities during 2008. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (2): 181–9.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 [citirano 2013 Sep 25]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf
27. Beović B, Pirš M, Müller-Premru M. Novosti na področju protimikrobnega zdravljenja: stara zdravila za bakterije z novimi mehanizmi odpornosti. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Novosti v infektologiji, preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, Slovensko zdravniško društvo; 2012. p. 9–19.
28. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections [internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2010 [citirano 2013 Sep 25]. Dosegljivo na: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm
29. Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis. 2008; 46 (8): 1254–63.
30. Bogaerts P, Naas T, Wybo I, et al. Outbreak of infection by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii producing the carbapenemase OXA-58 in Belgium. J Clin Microbiol. 2006; 44 (11): 4189–92.
31. Decousser JW, Jansen C, Nordmann P, et al. Outbreak of NDM-1-producing Acinetobacter baumannii in France, January to May 2013. Euro Surveill [internet]. 2013 [citirano 2013 Sep 25]; 18 (31): 20547. Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20547

32. Markogiannakis A, Fildisis G, Tsiplakou S, et al. Cross-transmission of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii clonal strains causing episodes of sepsis in a trauma intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29 (5): 410–7.
33. Edelstein MV, Skleenova EN, Shevchenko OV, et al. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 Pseudomonas aeruginosa in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. Lancet Infect Dis. 2013; 13 (10): 867–76.
34. Samuelsen O, Toleman MA, Sundsfjord A, et al. Molecular epidemiology of metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 (1): 346–52.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2012 [citirano 2013 Sep 25]. Dosegljivo na: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/gonorrhoea/response-plan/pages/response-plan.aspx
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2011 [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 [citirano 2013 Sep 25]. Dosegljivo na: http://ecdc.europa.eu
37. Unemo M, Golparian D, Potočnik M, et al. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. Euro Surveill [internet]. 2012 [citirano 2013 Sep 25]; 17 (25): 20200. Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20200
38. Bignell C, Unemo M. European guideline on the diagnosis and treatment of Gonorrhoea in adults [internet]. 2012 [citirano 2013 Sep 25]. Dosegljivo na: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf
39. Grosso F, Quinteira S, Peixe L. Emergence of an extreme-drug-resistant (XDR) Acinetobacter baumannii carrying blaOXA-23 in a patient with acute necrohaemorrhagic pancreatitis. J Hosp Infect. 2010; 75 (1): 82–3.
40. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou D, et al. Pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients. Int J Antimicrob Agents. 2008; 32 (5): 450–4.
41. Elemam A, Rahimian J, Mandell W. Infection with panresistant Klebsiella pneumoniae: a report of 2 cases and a brief review of the literature. Clin Infect Dis. 2009; 49 (2): 271–4.

Bojana Beović[1], Mateja Pirš[2], Samo Kreft[3], Manica Mueller - Premru[4]

Poskus obvladovanja *Klebsiella pneumoniae* - ESBL v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana

An Attempt to Control Klebsiella pneumoniae – ESBL Producing Bacteria in University Medical Centre Ljubljana

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: betalaktamaze z razširjenim spektrom, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotiki, cefalosporini, protimikrobna odpornost, bolnišnična higiena

IZHODIŠČA. Omejitev predpisovanja cefalosporinskih antibiotikov je opisana kot učinkovit ukrep za zmanjšanje pogostnosti okužb, ki jih povzroča bakterija *Klebsiella pneumoniae*, ki izloča betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja. Ker smo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letih od 2005 do 2009 opažali porast pogostnosti osamitve bakterij *K. pneumoniae*, ki so izločale betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja, iz kliničnih kužnin, smo se odločili za omejitev predpisovanja cefalosporinskih antibiotikov. METODE. Od začetka januarja leta 2010 je moral predpisovanje cefalosporinov odobriti infektolog, cefalosporini prve generacije za antibiotično kirurško profilakso so bili iz omejitve izvzeti. Učinkovitost ukrepa smo spremljali z beleženjem mesečne porabe cefalosporinskih antibiotikov, izražene v definiranih dnevnih dozah na 100 bolniškooskrbnih dni, v letu pred uvedbo ukrepa in tri leta in pol po njej. Obenem smo beležili mesečno pogostnost novih izolatov *K. pneumoniae*, ki so izločali betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja, iz kliničnih kužnin na 100 bolniškooskrbnih dni. Za statistično obdelavo smo uporabili analizo prekinjenih časovnih obdobij. REZULTATI. Poraba vseh cefalosporinskih antibiotikov ter cefalosporinov druge in tretje generacije se je neposredno po uvedbi omejitve statistično značilno zmanjšala. Poraba cefalosporinov četrte generacije je po uvedbi ukrepa postopno statistično značilno naraščala, poraba cefalosporinov prve generacije je ostala nespremenjena. Celokupna poraba antibiotikov je po uvedbi ukrepa začela postopno statistično značilno upadati, poraba amoksicilina s klavulansko kislino pa naraščati. Do značilnih sprememb v porabi piperacilina s tazobaktamom, fluorokinolonskih antibiotikov in karbapenemov ni prišlo, čeprav se je poraba povečala. Pogostnost izolacij *K. pneumoniae*, ki so izločale betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja, na 100 bolniškooskrbnih dni iz kliničnih kužnin je ostala nespremenjena, prav tako je ostal nespremenjen delež *K. pneumoniae*, ki so izločale betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja, med primoizolati bakterije *K. pneumoniae*. ZAKLJUČKI. Ukrep omejitve predpisovanja cefalosporinskih antibiotikov za zmanjšanje pogostnosti izolacij *K. pneumoniae*, ki so izločale betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja, iz kliničnih kužnin se je izkazal za neuspešnega. Rezultat je v nasprotju s številnimi poročili, objavljenimi v slovstvu. Razlogi za neuspeh ukrepa niso razjasnjeni,

[1] Izr. prof. dr. Bojana Beović, dr. med., višja svetnica, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; bojana.beovic@kclj.si

[2] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

[3] Prof. dr. Samo Kreft, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 25, 1000 Ljubljana

4 Izr. prof. dr. Manica Mueller - Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

gotovo pa poleg značilnosti samih bakterij in antibiotičnega selekcijskega pritiska prispevajo tudi dejavniki s strani bolnišnične higiene.

ABSTRACT

KEY WORDS: extended spectrum beta-lactamases, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotics, cephalosporins, antimicrobial resistance, hospital hygiene

BackgroundS. Restriction of cephalosporins is a well known intervention to control infections caused by extended-spectrum beta-lactamases positive *Klebsiella pneumoniae*. In University Medical Centre Ljubljana, an increase in extended-spectrum beta-lactamases positive *Klebsiella pneumoniae* was observed ih 2005 to 2009. METHODS. In January of 2010 the cephalosporin restriction was introduced. Prescription of cephalosporins was only allowed after authorisation by an infectious diseases specialist. The consumption of cephalosporins, expressed in defined daily doses per 100 patient-days and new isolates of extended-spectrum beta-lactamases positive *Klebsiella pneumoniae* from clinical specimens per patient-days were recorded in monthly intervals one year before the intervention and three and half year afterwards. Interrupted time series analysis was used for statistical analysis. RESULTS. The consumption of all cephalosporins, and cephalosporins of 2nd and 3rd generation decreased immediatelly after the intervention ($p<0.01$). A statistically significant trend upwards was observed for the 4th generation cephalosporins. A sustained decrease was seen after the intervention in the total antibiotic consumption. The consumption of co-amoxiclav started increasing signficantly, the consumption of piperacillin-tazobactam, fluoroquinolones and carbapenems remained unchanged. The incidence of new isolates of extended-spectrum beta-lactamases positive *Klebsiella pneumoniae* from clinical specimens per 100 patient-days and extended-spectrum beta-lactamases positive *Klebsiella pneumoniae* rate remained unchanged. CONCLUSIONS. The restriction of cephalosporins did not result in a decrease of the incidence of extended-spectrum beta-lactamases positive *Klebsiella pneumoniae* isolates from clinical specimens. Our results are in contrast with numerous reports published in the literature. Various facotrs may have contributed to this result, from bacterial characteristics, antibiotic selection preassure to hospital infection control factors.

UVOD

Klebsiella pneumoniae, izločevalka betalaktamaz z razširjenim spektrom delovanja (KPN-ESBL), je značilna bolnišnična bakterija, ki je pogosto odporna ne le proti cefalosporinskim, ampak tudi proti drugim antibiotikom. Bolnišnične okužbe, ki jih povzroča, je težko zdraviti, saj je izbira učinkovitih antibiotikov majhna, neustrezno zdravljenje pa je povezano s precej večjo smrtnostjo bolnikov *(1)*. Za zdravljenje okužb, ki jih povzroča KPN-ESBL, so najučinkovitejši karbapenemi. Velika poraba karbapenemov v okoljih, kjer so okužbe s KPN-ESBL pogoste, predstavlja grožnjo za razvoj in širjenje proti karbapenemom odpornih bakterij. Zato je zelo pomembno, da omejimo širjenje KPN-ESBL. Pojav KPN-ESBL je povezan s predpisovanjem cefalosporinskih antibiotikov *(2-6)*. Omejitev predpisovanja cefalosporinov je opisana kot eden od učinkovitih ukrepov za zmanjšanje pogostnosti okužb s KPN-ESBL *(7-17)*. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo v letih 2005 do 2009 opazili porast okužb s KPN-ESBL, zato smo se odločili, da z omejitvijo predpisovanja cefalosporinov skušamo omejiti pogostnost okužb s KPN-ESBL.

METODE

Univerzitetni klinični center Ljubljana (UKCL) je univerzitetna terciarna bolnišnica, ki je imela v letu 2009 102.088 sprejemov, kar ob povprečni ležalni dobi 5,19 dni pomeni skoraj 530.000 bolniškooskrbnih dni (BOD) *(18)*. Predpisovanje antibiotikov je omejeno s posebnim seznamom tako imenovanih rezervnih antibiotikov, ki se smejo predpisovati samo z odobritvijo infektologa. Ob predpisu antibiotika s posebnega seznama je treba izpolniti poseben obrazec, ki ga podpiše ali po telefonu odobri infektolog.

Za omejitev predpisovanja cefalosporinov smo se odločili na Komisiji za antibiotike UKCL v novembru 2009, sklep Komisije je potrdila strokovna direktorica UKCL. Sklep je stopil v veljavo 1. januarja 2010. Cefalosporinske antibiotike smo uvrstili na seznam rezervnih antibiotikov. Kot izjemo smo opredelili cefalosporine prve generacije, ki se uporabljajo za antibiotično kirurško profilakso, in cefalosporine tretje generacije, če se uporabljajo za izkustveno zdravljenje bakterijskega meningitisa in zdravljenje lymske borelioze. Komisija za antibiotike je oblikovala tudi predloge za predpisovanje antibiotikov, ki jih zdravniki lahko uporabljajo namesto cefalosporinov, skladno s priporočili za predpisovanje antibiotikov, ki so izšla v UKCL v letu 2006 *(19)*.

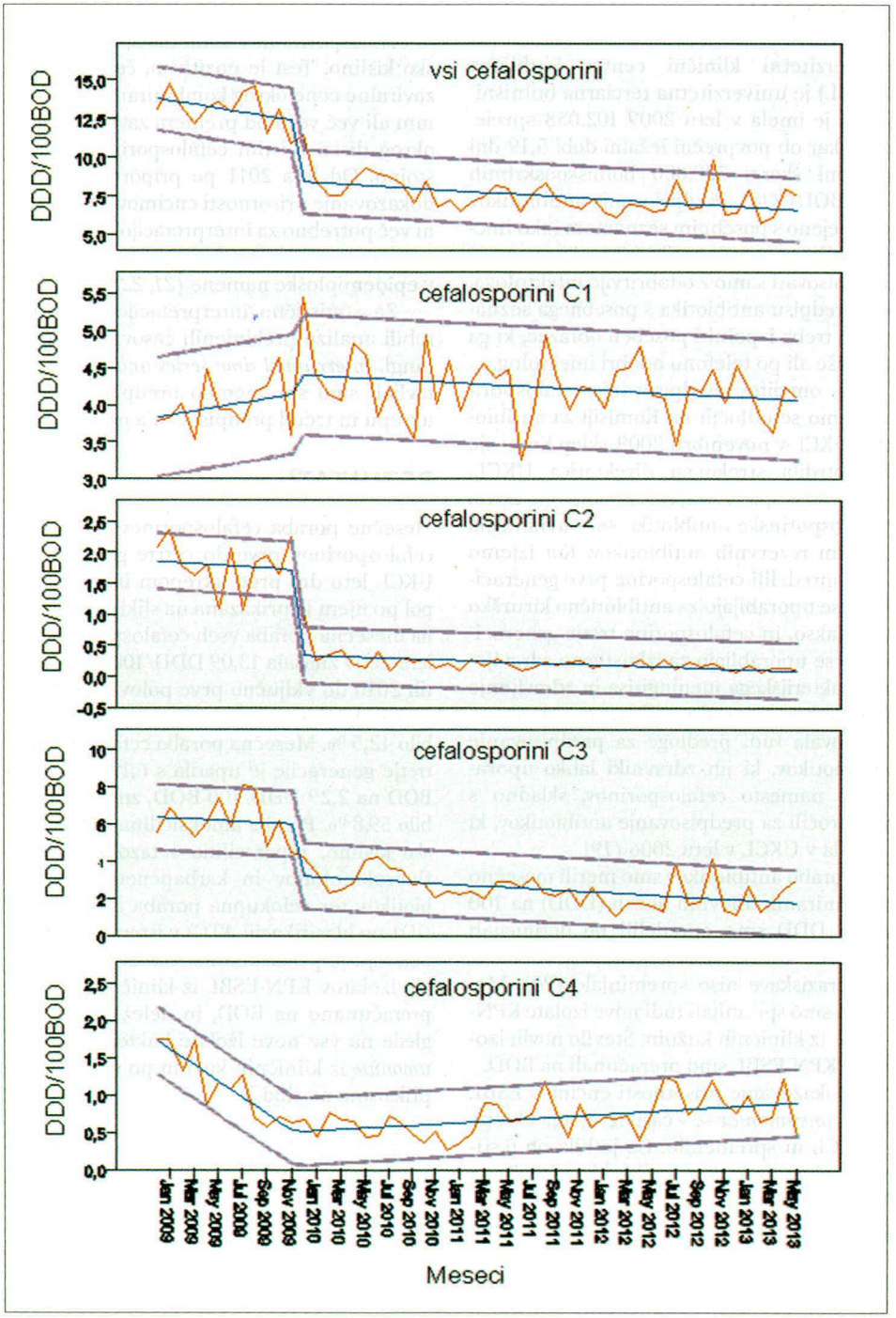
Porabo antibiotikov smo merili mesečno v definiranih dnevnih dozah (DDD) na 100 BOD. DDD smo opredelili po definicijah Svetovne zdravstvene organizacije, ki se v času raziskave niso spreminjale *(20)*. Mesečno smo spremljali tudi nove izolate KPN-ESBL iz kliničnih kužnin. Število novih izolatov KPN-ESBL smo preračunali na BOD.

Dokazovanje prisotnosti encimov ESBL pri *K. pneumoniae* se v času izvajanja ukrepa v UKCL ni spremenilo. Če je bila ob testiranju občutljivosti za antibiotike zmanjšana inhibicijska cona pri cefalosporinih tretje generacije oziroma prisotna deformirana ali fantomska cona med diskom s cefotaksimom ali ceftazidimom in z amoksicilinom s klavulansko kislino, smo naredili potrditveni test za encime ESBL. Potrditveni test smo naredili z metodo s kombiniranimi diski, ki se ga izvede tako, da primerjamo razliko v velikosti zaviralnih con med cefalosporinom in cefalosporinom v kombinaciji s klavulansko kislino. Test je pozitiven, če je premer zaviralne cone okrog kombiniranega diska 5 mm ali več večji od premera zaviralne cone okrog diska z istim cefalosporinom samostojno. Od leta 2011 po priporočilih CLSI dokazovanje prisotnosti encimov ESBL sicer ni več potrebno za interpretacijo antibiograma, priporočajo pa, da se test vseeno izvaja v epidemiološke namene *(21, 22)*.

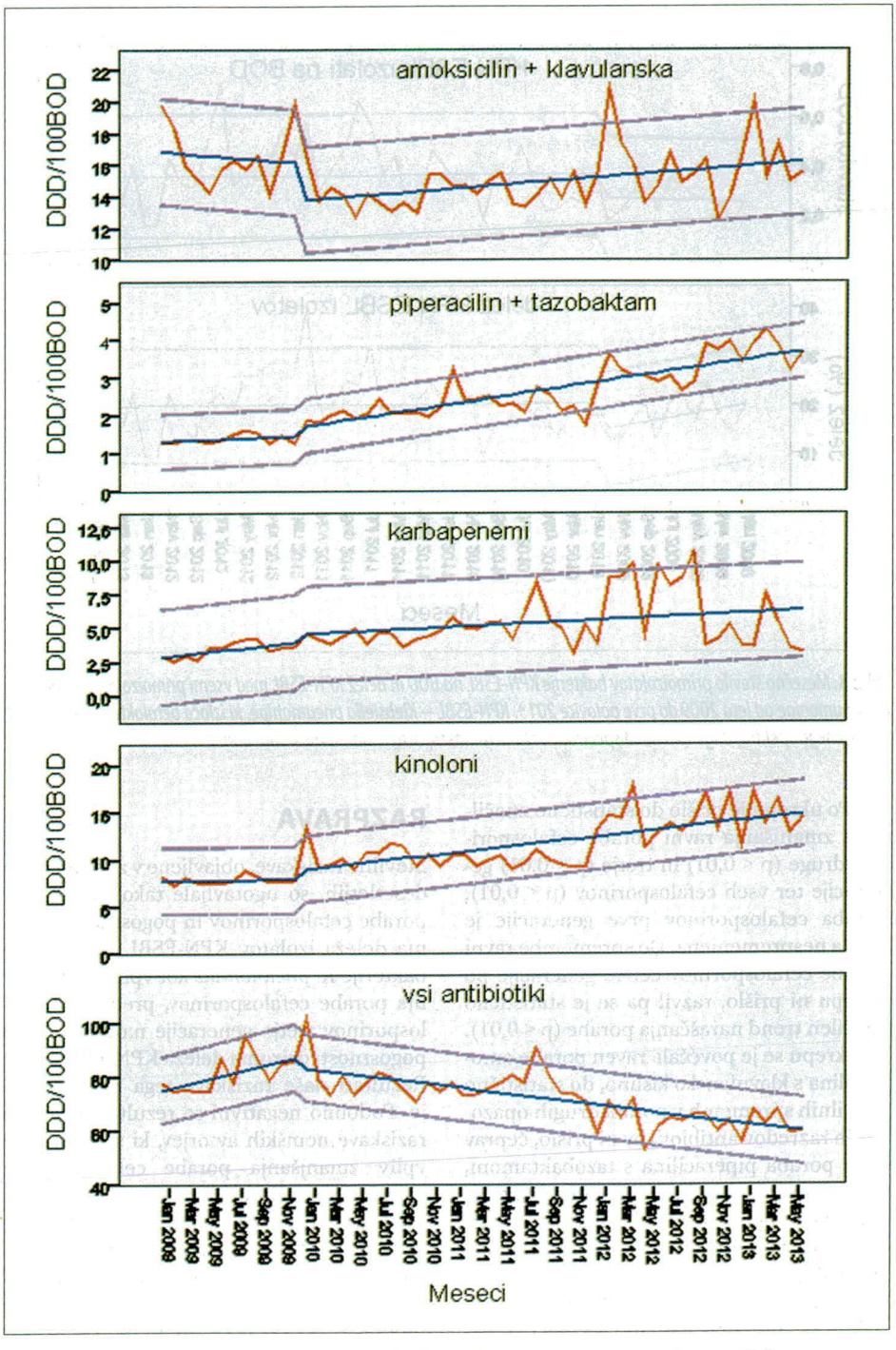
Za statistično interpretacijo smo uporabili analizo prekinjenih časovnih obdobij (angl. *interrupted time series analysis*). Ugotavljali smo spremembo predpisovanja po ukrepu in trend predpisovanja po ukrepu.

REZULTATI

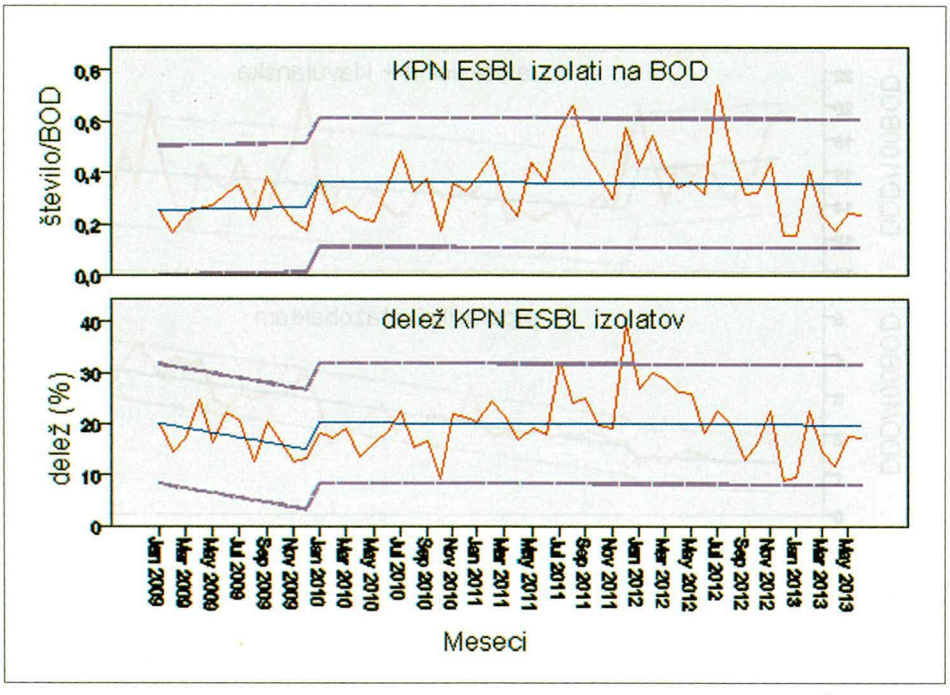
Mesečne poraba cefalosporinov v celoti in cefalosporinov prve do četrte generacije v UKCL leto dni pred ukrepom in tri leta in pol po njem je prikazana na sliki 1. Povprečna mesečna poraba vseh cefalosporinov je v letu 2009 znašala 13,09 DDD/100 BOD, v letih 2010 do vključno prve polovice 2013 pa 7,53 DDD/100 BOD, zmanjšanje porabe je bilo 42,5 %. Mesečna poraba cefalosporinov tretje generacije je upadla s 6,19 DDD/100 BOD na 2,29 DDD/100 BOD, zmanjšanje je bilo 59,8 %. Poraba amoksicilina s klavulansko kislino, piperacilina s tazobaktamom, fluorokinolonov in karbapenemskih antibiotikov ter celokupna poraba antibiotikov (JO1 po klasifikaciji ATC) v istem časovnem obdobju je prikazana na sliki 2. Število novih izolatov KPN-ESBL iz kliničnih kužnin, preračunano na BOD, in delež KPN-ESBL glede na vse nove izolate bakterije *K. pneumoniae* iz kliničnih kužnin po mesecih sta prikazana na sliki 3.



Slika 1. *Mesečna poraba cefalosporinov v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v DDD/100 BOD od 2009 do prve polovice 2013. DDD – dnevna definirana doza, 100BOD – 100 bolniškooskrbnih dni.*



Slika 2. *Mesečna celokupna poraba antibiotikov, amoksicilina s klavulansko kislino, piperacilina s tazobaktamom, fluorokinolonov in karbapenemov v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana od leta 2009 do prve polovice leta 2013. DDD – dnevna definirana doza, 100BOD – 100 bolniškooskrbnih dni.*



Slika 3. *Mesečno število primoizolatov bakterije KPN-ESBL na BOD in delež KPN-ESBL med vsemi primoizolati bakterije K. pneumoniae od leta 2009 do prve polovice 2013. KPN-ESBL – Klebsiella pneumoniae, ki izloča betalaktamaze razširjenega spektra, angl. extended spectrum betalactamases, BOD – bolniškooskrbni dan.*

Po ukrepu je prišlo do statistično značilnega zmanjšanja ravni porabe cefalosporinov druge ($p < 0,01$) in tretje ($p < 0,01$) generacije ter vseh cefalosporinov ($p < 0,01$). Poraba cefalosporinov prve generacije je ostala nespremenjena. Do spremembe ravni porabe cefalosporinov četrte generacije po ukrepu ni prišlo, razvil pa se je statistično značilen trend naraščanja porabe ($p < 0,01$). Po ukrepu se je povečala raven porabe amoksicilina s klavulansko kislino, do statistično značilnih sprememb v porabi drugih opazovanih razredov antibiotikov ni prišlo, čeprav se je poraba piperacilina s tazobaktamom, fluorokinolonov in karbapenemov povečevala. Po ukrepu se je razvil statistično značilen trend zmanjševanja porabe antibiotikov ($p < 0,01$).

Število novih izolatov KPN-ESBL iz kliničnih kužnin, preračunano na BOD, in delež KPN-ESBL glede na vse izolate bakterije *K. pneumoniae* iz kliničnih kužnin sta se po ukrepu povečala, spremembe niso bile statistično značilne.

RAZPRAVA

Številne raziskave, objavljene v zadnjih dveh desetletjih, so ugotavljale tako povezanost porabe cefalosporinov in pogostnosti oziroma deleža izolatov KPN-ESBL med izolati bakterije *K. pneumoniae* kot vpliva zmanjšanja porabe cefalosporinov, predvsem cefalosporinov tretje generacije na zmanjšanje pogostnosti oziroma deleža KPN-ESBL *(17)*. Rezultati naše raziskave tega ne potrjujejo. Podobno negativni so rezultati nedavne raziskave nemških avtorjev, ki so opazovali vpliv zmanjšanja porabe cefalosporinov na oddelku za intenzivno zdravljenje *(23)*. Med dejavniki tveganja za širjenje bakterij, ki izločajo ESBL, so izraelski avtorji ugotovili tudi piperacilin s tazobaktamom. Rezultati raziskav, ki so analizirale vpliv porabe piperacilina s tazobaktamom na pogostnost izolatov bakterij, ki izločajo ESBL, so si nasprotujoči *(23)*. V letu 2009 je bilo v Sloveniji za piperacilin s tazobaktamom občutljivih 44 % izolatov KPN-ESBL *(24)*. Čeprav

povečanje porabe tega antibiotika v času po uvedbi ukrepa omejitve cefalosporinov v UKCL ni bilo statistično značilno, je nakazano povečevanje lahko vzrok za koselekcijo KPN-ESBL. Podobno bi lahko sklepali za fluorokinolone, za katere nekateri avtorji prav tako ugotavljajo, da predstavljajo dejavnik tveganja za ESBL *(5, 25)*. Poraba fluorokinolonov je prav tako narasla, občutljivost za fluorokinolone pri KPN-ESBL pa je bila v letu 2009 le 19 % *(24)*.

Zmanjšanje porabe vseh cefalosporinov in cefalosporinov tretje generacije je bilo v naši raziskavi podobno kot v drugih raziskavah, v katerih pa so dosegli zmanjšanje pogostnosti bakterij, izločevalk ESBL *(10-14, 16, 26)*, le Rahal poroča o več kot 80 % zmanjšanju *(9)*. Primerjava ravni predpisovanja cefalosporinov med raziskavami je možna le, če je poraba merjena v enakih enotah. Petrikkos s sodelavci poroča o uspešni omejitvi cefalosporinov ob zmanjšanju porabe ceftazidima s 22,8 DDD/100 BOD na 8,1 DDD/100 BOD *(13)*, Tangden s sodelavci s 7,3 DDD/100 BOD na 4,0 DDD/100 BOD *(26)*, kar je primerljivo z ravnijo predpisovanja v UKCL, le v argentinski raziskavi je bila poraba manjša (3,13 DDD/100 BOD pred in 0,68 DDD/100 BOD po intervenciji) *(11)*.

Konec leta 2010 so bili v UKCL sprejeti tudi ukrepi bolnišnične higiene za preprečevanje okužb z bakterijami, ki izločajo ESBL (Komisija za preprečevanje bolnišničnih okužb, ustna komunikacija). Podatka o izvajanju ukrepov in njihovi učinkovitosti nimamo, glede na nespremenjeno stanje pa lahko sklepamo, da je bil učinek zanemarljiv.

V raziskavi nismo opravili genetskih analiz, ki bi nam pojasnile, ali gre za enega ali več uspešnih klonov KPN-ESBL, prav tako ne moremo oceniti plazmidnega prenosa med bakterijami *K. pneumoniae* ali med *K. pneumoniae* in vedno pogostejšimi bakterijami *Escherichia coli*, izločevalkami ESBL, saj so tovrstne analize zamudne in drage *(27, 28)*. Prav tako nimamo podatka o tem, ali je šlo za bolnišnične ali zunajbolnišnične okužbe oziroma premestitve med oddelki UKCL in iz drugih bolnišnic. Ker je bakterija *K. pneumoniae* predvsem povzročiteljica bolnišničnih okužb, lahko sklepamo, da je za njeno protimikrobno odpornost pomembno predpisovanje antibiotikov v bolnišnici.

ZAKLJUČEK

Z raziskavo smo ugotovili, da ob omejitvi predpisovanja cefalosporinov v UKCL ni prišlo do zmanjšanja pogostnosti okužb, ki jih povzroča bakterija KPN-ESBL. Rezultat naše analize se razlikuje od poročil drugih avtorjev, ki ugotavljajo, da je omejitev porabe cefalosporinov pomembna za zmanjšanje KPN-ESBL. Ker je UKCL zelo velika bolnišnica in se razmere na posameznih oddelkih lahko razlikujejo, bo za natančno oceno učinkovitosti potrebna analiza porabe antibiotikov in pogostnosti okužb s KPN-ESBL po posameznih manjših enotah.

LITERATURA

1. Paterson DL, Ko W-C, Gottberg Von A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β-lactamases. Clin Infect Dis. 2004; 39 (1): 31-7.
2. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, et al. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. J Antimicrob Chemother. 2000; 45 (6): 895-8.
3. Wendt C, Lin D, Baum H. Risk Factors for Colonization with Third-Generation Cephalosporin-Resistant *Enterobacteriaceae*. Infection. 2005; 33 (5-6): 327-32.
4. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al. Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis. 2001; 32 (8):1162-71.

5. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*. Clin Microbiol Infect. 2008; 14 (2): 180–3.
6. Saely S, Kaye KS, Fairfax MR, et al. Investigating the impact of the definition of previous antibiotic exposure related to isolation of extended spectrum beta-lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae*. Am J Infect Control. 2011; 39 (5): 390–5.
7. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella infection* resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med. 1993; 119 (5): 353–8.
8. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infect Dis. 1996; 23 (1): 118–24.
9. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998; 280 (14): 1233–7.
10. Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. Intensive Care Med. 2002; 28 (12): 1718–23.
11. Bantar C, Vesco E, Heft C, et al. Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin--tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48 (2): 392–5.
12. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother. 2006; 57 (6): 1197–204.
13. Petrikkos G, Markogiannakis A, Papaparaskevas J, et al. Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospital. Int J Antimicrob Agents 2007; 29 (1): 34–8.
14. Kim JY, Sohn JW, Park DW, et al. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. J Antimicrob Chemother. 2008; 62 (2): 416–21.
15. Furtado GHC, Perdiz LB, Santana IL, et al. Impact of a hospital-wide antimicrobial formulary intervention on the incidence of multidrug-resistant gram-negative bacteria. Am J Infect Control. 2008; 36 (9): 661–4.
16. Wen Z, Wei X, Xiao Y, et al. Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria. Microbes Infect. 2010; 12 (10): 710–5.
17. Tangden T, Eriksson BM, Melhus A, et al. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2011; 66 (5): 1161–7.
18. Univerzitetni klinični center Ljubljana. Letno poročilo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana za leto 2010 [internet]. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2010 [citirano 2013 Oct 31]. Dostopno na: http://www.kclj.si/dokumenti/000003ee-00000335-poslovno_porocilo_2010_tretja.pdf
19. Čižman M, Beović B, Marolt-Gomišček M. Priporočila za uporabo protimikrobnih zdravil UKC 2006. UKC; 2006. p. 1–58.
20. WHOCC: ATC/DDD Index 2013 [internet]. Oslo: WHO Collaborationg Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health; 2013 [citirano 2013 Nov 5]. Dosegljivo na: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
21. Clinical Laboratory Standards Institute. M100-S21 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI. 2011: 1–172.
22. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, et al. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? J Antimicrob Chemother. 2012; 67 (7): 1569–77.
23. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, et al. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. Intensive Care Med. 2009; 35 (5): 862–70.
24. Seme K, Papst L, Beović B. Problem bakterij, ki izločajo ESBL, v Sloveniji in pristop k zdravljenju = Problem of ESBL producing bacteria in Slovenia and approach to treatment. In: Beović B, Strle F, Tomažič J. Problemi protimikrobne odpornosti v Sloveniji: ali znamo odgovoriti? Nalezljive izpuščajne bolezni. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, SZD, 2011. p. 40–53

25. Wener KM, Schechner V, Gold HS, et al. Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta--lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella species* in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 (5): 2010–6.
26. Tangden T, Eriksson BM, Melhus A, et al. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2011; 66 (5):1161–7.
27. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. J Hosp Infect. 2009; 73 (4): 345–54.
28. Livermore DM, Cantón R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother. 2006; 59 (2): 165–74.

Mateja Pirš[1], Tjaša Cerar Kišek[2], Jerneja Ambrožič Avguštin[3], Jana Kolman[4], Katja Seme[5], Manica Mueller - Premru[6], Iztok Štrumbelj[7], Veronika Križan Hergouth[8], Barbara Zdolšek[9], Andrej Rojnik[10], Jerneja Fišer[11], Tatjana Lejko Zupanc[12]

Enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze

Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze, CPE, mikrobiološka diagnostika, bolnišnična higiena, hospitalizacija v tujini

IZHODIŠČA. Širjenje bakterijskih vrst z zmanjšano občutljivostjo za karbapeneme je zaskrbljujoč pojav, o katerem poročajo po vsem svetu. Odpornost proti karbapenemom pri enterobakterijah predstavlja resen klinični problem. Pogosto je pridružena tudi odpornost proti fluorokinolonom in aminoglikozidom, kar močno omeji možnosti za antibiotično zdravljenje. Epidemiološko najpomembnejša oblika odpornosti proti karbapenemom pri enterobakterijah je prisotnost karbapenemaz, ki imajo genski zapis na plazmidih in drugih prenosljivih elementih. Najpogostejše enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze, (angl. *carbapenemase-producing enterobacteriaceae*, CPE) v Evropi in tudi drugje po svetu so iz vrste *Klebsiella pneumoniae*. V prispevku želimo prikazati pojavljanje CPE v Sloveniji in podatke primerjati z rezultati dveh evropskih raziskav iz leta 2010 in 2013, kjer so zbrani podatki o prevalenci CPE v Evropi. METODE. Pri izolatih z zmanjšano občutljivostjo za karbapeneme naredimo potrditvene fenotipske teste, kot so testi z inhibitorji karbapenemaz in test Carba NP, lahko naredimo tudi modificirani Hodgeov test. Dokončna potrditev prisotnosti in opredelitev družine karbapenemaze pri posameznem enterobakterijskem izolatu je za

[1] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana, mateja.pirs@mf.uni-lj.si

[2] Znan. sod. dr. Tjaša Cerar Kišek, univ. dipl. mikr., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Jerneja Ambrožič Avguštin, dipl. univ. biol., Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana

[4] Jana Kolman, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[5] Prof. dr. Katja Seme, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[6] Prof. dr. Manica Mueller - Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[7] Mag. Iztok Štrumbelj, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

[8] Asist. mag. Veronika Križan Hergouth, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

[9] Barbara Zdolšek, dr. med., Oddelek za mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

[10] Andrej Rojnik, dr. med., Oddelek za mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

[11] Jerneja Fišer, dr. med., Mikrobiološki laboratorij, Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

[12] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

zdaj mogoča samo z dokazom gena z zapisom za ta encim. REZULTATI. Izolate CPE v slovenskih bolnišnicah in drugih zdravstvenih ustanovah smo v mikrobioloških laboratorijih našli v treh regijah: osrednjeslovenski, savinjski in goriški. Najpogosteje so bili osamljeni sevi vrst *Klebsiella pneumoniae* (14 bolnikov), *Enterobacter* spp. (pet bolnikov) in *Escherichia coli* (dva bolnika). Prisotnost karbapenemaze pa smo potrdili tudi pri izolatih vrste *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis* in *Providencia stuartii*. Pri večjem delu izolatov je verjetno prišlo do vnosa CPE iz tujine. ZAKLJUČKI. Za preprečevanje širjenja CPE sta ključnega pomena zgodnje odkrivanje izolatov CPE v kliničnih mikrobioloških laboratorijih in poostreni ukrepi za preprečevanje širjenja CPE v zdravstvenih ustanovah. Nujno je takojšnje obveščanje oddelkov, kjer so bolniki s CPE hospitalizirani, in bolnišnične komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb. Sočasno je treba obveščati tudi epidemiološko službo za spremljanje CPE na nacionalnem nivoju oz. poskrbeti, da so o pojavu CPE obveščene bolnišnične komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb in klinični mikrobiološki laboratoriji iz drugih regij.

ABSTRACT

KEY WORDS: carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, CPE, laboratory detection, hospital hygiene, hospitalization in foreign countries

BACKGROUNDS. The rapid spread of carbapenem resistance among Gram-negative bacteria is one of the most important emerging resistance trends in the last decade. Carbapenem resistance among *Enterobacteriaceae* is a significant clinical problem as such isolates are frequently also resistant to fluoroquinolones and aminoglycosides, which significantly limits treatment options. Epidemiologically most important mechanism of reduced susceptibility to carbapenems in *Enterobacteriaceae* is the production of carbapenemases which are encoded on plasmids or other mobile elements. The most frequently isolated carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) in Europe and elsewhere is *Klebsiella pneumoniae*. In this study we present the data on CPE emergence in Slovenia and compare them with data from two european studies on CPE spread in in 2010 and 2013. METHODS. Carbapenemase detection was performed in isolates with reduced susceptibility to carbapenems using carbapenemase inhibition tests, Carba NP test and modified Hodge test. Molecular assays are used for the final confirmation and classification of the carbapenemases. RESULTS. CPE from Slovenian hospitals and other healthcare facilities were isolated in microbiological laboratories in three regions - Central Slovenian Region, Savinja Region and Nova Gorica Region. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter* spp. and *Escherichia coli* were isolated from 14, 5 and 2 patients, respectively. Additionally one carbapenemase producing isolate of *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis* and *Providencia stuartii* were isolated. Significant proportion of CPE were probably imported from foreign hospitals. CONCLUSIONS. Early detection of CPE in microbiological laboratories and strict adherence to infection control guidelines as well as prompt notification of wards with CPE patients and hospital infection control unit are essential to prevent the spread of CPE in hospitals and other healthcare facilities. At the same time the national epidemiologic unit for CPE surveillance as well as hospital infection control units and microbiological laboratories in other regions must be notified.

UVOD

Širjenje enterobakterij z zmanjšano občutljivostjo za karbapeneme je zaskrbljujoč pojav, o katerem poročajo po vsem svetu *(1-3)*. Delež bakterije vrste *Escherichia* (E) *coli*, intermediarno občutljive ali odporne proti karbapenemom, ostaja nizek. V Evropi znaša do 1,4 %, najvišji je v Grčiji in Bolgariji *(4)*. Podatki so podobni tudi za Severno in Južno Ameriko ter azijsko-pacifiško regijo *(5, 6)*. Odpornost proti karbapenemom je bistveno bolj zaskrbljujoča pri vrsti *Klebsiella* (K.) *pneumoniae*. V Evropi je bil delež invazivnih izolatov vrste *K. pneumoniae*, intermediarno občutljive ali odporne proti karbapenemom, leta 2011 4,8 % (0–68,2 %), najvišji delež opažajo v Italiji (39,6 %) in Grčiji (70,8 %) *(4)*. V Severni Ameriki je bil leta 2009 delež vrste *K. pneumoniae*, odporne proti karbapenemom, 5 %, delež je bil višji v vzhodnem predelu *(5)*. V Južni Ameriki je delež te vrste v letih 2008–2010 znašal povprečno 6,5 %, najvišji je bil v Braziliji, in sicer 11,1 % *(7)*. V azijsko-pacifiški regiji je bil leta 2010 delež vrste *K. pneumoniae*, odporne proti karbapenemom, 1,4–4,4 % *(6)*. Leta 2011 je delež znašal 9 %, najvišji je bil v Indiji s 25 % *(8)*.

Odpornost proti karbapenemom predstavlja resen klinični problem. Pogosto je pridružena tudi odpornost proti fluorokinolonom in aminoglikozidom, kar močno omeji možnosti za antibiotično zdravljenje. V raziskavi, ki so jo opravili v Veliki Britaniji na Agenciji za varovanje zdravja (angl. *Health Protection Agency*), so ugotovili, da je proti tamkajšnjim izolatom enterobakterij, odpornim proti karbapenemom, najpogosteje učinkovit antibiotik kolistin (92,6 %), manj učinkovita sta bila fosfomicin (60,5 %) in tigeciklin (46,9 % izolatov je bilo odpornih, tretjina izolatov je bila intermediarno občutljiva). Manj kot četrtina izolatov je bila občutljiva za ciprofloksacin, nitrofurantoin ali kloramfenikol *(9)*.

Glavni mehanizmi pridobljene odpornosti proti karbapenemom pri po Gramu negativnih bakterijah so *(10)*:

- tvorba karbapenemaz,
- zmanjšana prepustnost zunanje membrane, predvsem zaradi izgube porinov, in s tem otežen dostop do tarčnega mesta delovanja največkrat v kombinaciji s tvorbo drugih betalaktamaz in
- povečano izločanje antibiotikov iz celice s pomočjo posebnih črpalk.

Epidemiološko najpomembnejši mehanizem nastanka odpornosti proti karbapenemom so karbapenemaze. Če je genski zapis na prenosljivih elementih, kot so plazmidi ali transpozoni, se ti geni lahko hitro prenašajo tudi na druge bakterije, kar omogoča hitro in učinkovito širjenje odpornosti znotraj vrste, rodov ali celo med različnimi rodovi. Karbapenemaze so betalaktamaze s širokim spektrom delovanja, ki poleg karbapenemov razgrajujejo večino betalaktamskih antibiotikov in so praviloma odporne proti klinično uporabnim inhibitorjem betalaktamaz. Uvrščamo jih v skupino serinskih proteaz iz razreda 2 (skupina A in D) in v skupino metalobetalaktamaz iz razreda 3 (skupina B). Med serinskimi betalaktamazami izstopajo plazmidno zapisani encimi iz družin karbapenemaze *K. pneumoniae* (angl. *K. pneumoniae carbapenemase*, KPC) in GES, ki jih najdemo tako pri enterobakterijah kot pri sevih vrste *Pseudomonas aeruginosa*. V to skupino spadajo tudi encimi oksacilinaze, ki se pojavljajo predvsem pri vrstah *Acinetobacter baumannii*, pa tudi pri *Pseudomonas aeruginosa* in enterobakterijah. Med metalobetalaktamazami izstopajo prenosljive plazmidno zapisane metalobetalaktamaze, kot so encimi Verona (angl. *Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*, VIM), karbapenemaza, aktivna na imipenemu (angl. *active on imipenem*, IMP) in metalobetalaktamaza-1 New Delhi (angl. *New Delhi metallo-beta-lactamase-1*, NDM-1), ki imajo veliko sposobnost za širjenje na druge bakterije *(10, 11)*.

Širjenje enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze (angl. *carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*, CPE), predstavlja resen javnozdravstveni problem, razsežnost problema pa se med državami močno razlikuje *(12, 13)*. Prvo oceno obsega problematike CPE v Evropi so naredili Grundmann in sodelavci leta 2010, temu pa je leta 2013 sledila raziskava, ki poteka v sklopu evropskega projekta za spremljanje CPE (angl. *European Survey on CPE*, EuSCAPE). Slovenija

je sodelovala v vseh dosedanjih raziskavah *(12, 14, 15)*.

V prispevku želimo prikazati pojavljanje CPE v Sloveniji in podatke primerjati z rezultati raziskav o pojavnosti CPE v Evropi, ki so jih opravili Grundmann in sodelavci leta 2010 ter Glasner in sodelavci leta 2013.

MATERIALI IN METODE

V prispevku so prikazani podatki o pojavljanju CPE v Sloveniji, ki so jih posredovali slovenski mikrobiološki laboratoriji, ki so pri rutinski diagnostiki zaznali pojav CPE.

Prisotnost karbapenemaz smo dokazovali fenotipsko: pri izolatih z zmanjšano občutljivostjo za karbapeneme smo naredili potrditvene fenotipske teste *(16, 17)*. Osnovna potrditvena testa sta test z inhibitorji karbapenemaz in test Carba NP. S testom z inhibitorji karbapenemaz ugotavljamo sinergizem med karbapenemom in zaviralcem karbapenemaze, kar omogoča opredelitev razreda karbapenemaze, ki jo izloča testirani izolat. Karbapenemaze iz razreda A (npr. KPC) zavira boronična kislina, metalobetalaktamaze iz razreda B (npr. IMP, VIM, NDM-1) pa etilendiaminotetraocetna kislina (ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA) ali dipikolinična kislina *(17, 18)*. Za hitro detekcijo lahko uporabimo test Carba NP, s katerim potrdimo karbapenemazno aktivnost z dokazom hidrolize imipenema. S tem testom lahko dokažemo karbapenemaze skupine A, B in D. Po priporočilih Inštituta kliničnih laboratorijskih standardov (angl. *Clinical Laboratory Standards Institute*) lahko naredimo tudi modificirani Hodgeov test *(18-20)*.

Molekularna opredelitev karbapenemaz: dokončna potrditev prisotnosti in opredelitev razreda karbapenemaze pri izolatu je za zdaj mogoča samo z dokazom gena z zapisom za encim. To največkrat naredimo s pomnoževanjem poznanih genov za karbapenemaze z verižno reakcijo s polimerazo. Trenutno se največkrat išče gene bla_{KPC}, bla_{VIM}, bla_{IMP}, bla_{NDM} in bla_{OXA-48}. Druge gene dokazujejo le posamični laboratoriji *(21-24)*.

REZULTATI

Izolate CPE iz slovenskih bolnišnic in drugih zdravstvenih ustanov smo osamili v mikrobioloških laboratorijih treh regij, osrednjeslovenske, savinjske in goriške, pri skupno 21 bolnikih. Pri dveh bolnikih smo sočasno osamili več vrst CPE. Najpogosteje so bili osamljeni sevi vrst *K. pneumoniae* (14 bolnikov), *Enterobacter* spp. (pet bolnikov) in *E. coli* (dva bolnika). Prisotnost karbapenemaze pa smo potrdili tudi pri izolatih vrste *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis* in *Providencia stuartii*. V večini primerov je verjetno prišlo do vnosa CPE iz tujih držav, in sicer iz Grčije, Srbije, Hrvaške, Bosne, Italije, Libije in Indije (tabela 1). Vnos je bil največkrat posledica premestitve bolnikov iz tujih bolnišnic, v enem primeru tudi iz ustanove za kronično nego v tujini. Razsoja v slovenskih bolnišnicah nismo zaznali.

Tabela 1. *Enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze, v Sloveniji. KPC – karbapenemaza Klebsiella pneumoniae (angl. Klebsiella pneumoniae carbapenemase), VIM – encim Verona (angl. Verona integron–encoded metallo-β-lactamase), IMP – karbapenemaza, aktivna na imipenemu (angl. active on imipenem), NMD-1 – metalobetalaktamaza-1 New Delhi (angl. New Delhi metallo-beta-lactamase-1).*

Karbapenemaza	Število bolnikov[a]	Kontakt s tujino (bivanje/potovanje)	Hospitalizacija v tujini
KPC	6[a]	6 (Srbija, Italija, Hrvaška)	4 (Srbija, Italija)
VIM	7	2 (Bosna, Hrvaška)	1 (Hrvaška)
IMP	/	/	/
NDM-1	6[a]	4 (Srbija, Grčija, Indija)	4 (Srbija, Grčija, Indija)
OXA-48	2	2 (Libija)	2 (Libija)

[a] Pri enem bolniku je bilo hkrati izoliranih več enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze.

RAZPRAVA

Rezultati raziskave, ki je bila narejena leta 2013 v okviru projekta EuSCAPE, kažejo, da se CPE v Evropi širijo. Samo tri evropske države so poročale, da primerov CPE nimajo (Islandija, Črna gora in Makedonija). O sporadičnih primerih je poročalo 22 držav, 11 držav je poročalo o regijskem ali nacionalnem širjenju, tri (Grčija, Italija in Malta) pa so poročale o endemskem statusu, kar pomeni, da CPE redno izolirajo pri bolnikih iz večine bolnišnic v državi *(12)*. V 33 državah je med CPE najpogosteje izolirana vrsta *K. pneumoniae*, najbolj razširjene karbapenemaze pa so karbapenemaze KPC. Poročajo tudi o porastu CPE s karbapenemazo OXA-48, ki jo v mikrobioloških laboratorijih težje zaznamo in dokažemo. Tovrstne CPE so najpogosteje odkrite CPE v Belgiji, Franciji in na Malti *(12)*. Kljub vsej pozornosti, ki jo je bila deležna karbapenemaza NDM, pa poročila evropskih držav kažejo, da je v Evropi še vedno med redkeje dokazanimi karbapenemazami *(25)*. O največjem številu CPE z NDM poročajo iz Velike Britanije *(15, 26)*. Tudi v Sloveniji je najpogostejša CPE *K. pneumoniae*, pri kateri sta skoraj enako zastopani karbapenemazi KPC in NDM.

Čeprav je leta 2010 večina držav poročala o izbruhih, omejenih na eno bolnišnico v državi, pa se je stanje v zadnjih treh letih poslabšalo. O poslabšanju situacije je poročalo 17 od 31 držav, ki so sodelovale v raziskavah leta 2010 in 2013. V treh državah, ki so leta 2010 poročale o sporadičnem pojavljanju ali izbruhu, omejenem na eno bolnišnico, je do leta 2013 prišlo do regijskega širjenja, medregijskega širjenja oz. endemske situacije. Na Malti so leta 2010 opažali sporadične primere, leta 2013 pa poročajo o endemski situaciji. To pripisujejo prihodu ranjenih beguncev iz Libije leta 2011, ki je verjetno prispeval k vnosu enterobakterij, ki izločajo karbapenemazo OXA-48 *(12)*. V Italiji so leta 2008 opažali sporadično pojavljanje in en bolnišnični izbruh enterobakterij s karbapenemazo VIM, temu pa je sledilo uspešno širjenje *K. pneumoniae* s karbapenemazo KPC v številne zdravstvene ustanove *(15, 27–31)*. Na Madžarskem so opazili obraten trend, saj je leta 2010 prišlo do klonalnega izbruha *K. pneumoniae* s karbapenemazo KPC-2 z regionalnim širjenjem ob sporadičnih primerih CPE s karbapenemazo VIM-4, zdaj pa so se sevi z VIM razširili po državi *(15, 32)*.

Velike regionalne razlike seveda pomenijo tveganje za vnos CPE iz držav z višjo prevalenco v države z nižjo, med katere trenutno sodi tudi Slovenija, saj opažamo le posamične, epidemiološko nepovezane CPE. V Avstriji opažajo sporadične izbruhe v bolnišnicah brez prenosa med bolnišnicami. Na Hrvaškem opažajo regionalno širjenje CPE z izbruhi v bolnišnicah in možnostjo širjenja med bolnišnicami. Na Madžarskem navajajo širjenje CPE med regijami in med seboj epidemiološko povezane bolnišnične izbruhe, Italija pa poroča o endemski situaciji *(12)*. O vnosu CPE iz tujine poročajo iz številnih držav in tudi sami opažamo, da se je večina bolnikov v Sloveniji, pri katerih smo osamili CPE, predhodno zdravila v bolnišnicah v tujini *(13, 14, 33)*. Prvi velik izbruh *K. pneumoniae*, ki izloča karbapenemazo vrste KPC, izven Združenih držav Amerike je bil opisan v Izraelu. Z epidemiološkimi analizami in genotipizacijo so dokazali, da gre za severnoameriški sev *(33, 34)*. Sevi *K. pneumoniae*, ki izločajo karbapenemazi vrste KPC in VIM, so endemsko razširjeni tudi v Grčiji, kjer je po podatkih Evropske raziskave antimikrobijske odpornosti (angl. *European antimicrobial resistance surveillance network*, EARS-Net) delež proti karbapenemom intermediarno občutljivih ali odpornih izolatov *K. pneumoniae*, izoliranih iz hemokultur, leta 2011 znašal 70,8 %. O vnosu teh bakterij iz Grčije so poročali iz več evropskih držav *(35, 36)*. Delež izolatov *K. pneumoniae*, odpornih proti karbapenemom, zaskrbljujoče narašča tudi v sosednji Italiji, kjer je po podatkih EARS-Net leta 2011 znašal 29,6 %. Enterobakterije, ki izločajo karbapenemazo NDM-1, so prvič opisali na Švedskem in v Veliki Britaniji, bolniki so bili pred tem pogosto v zdravstveni oskrbi v Indiji ali Pakistanu *(25, 37)*. Kasneje so poročali o pojavu enterobakterij, ki izločajo karbapenemazo NDM-1, iz več evropskih držav, vključno s Slovenijo *(14)*. V nedavni evropski raziskavi so poročali, da je potovanje ali zdravljenje v bolnišnicah v balkanski regiji eden od dejavnikov tveganja za kolonizacijo z gramnegativnimi bacili, ki izločajo karbapenemazo NDM-1 *(14, 38, 39)*. Opisani so bili tudi vno-

si enterobakterij, ki izločajo karbapenemazo OXA-48, iz tujine, npr. iz Libije, v različne evropske države, vključno s Slovenijo *(40, 41)*. Večina pozornosti je sicer namenjena možnosti vnosa CPE iz bolnišnic, ne smemo pa pozabiti na možnost vnosa iz domov za ostarele ali drugih ustanov za kronično nego. Tako so v italijanski študiji March in sodelavci ugotavljali CPE z metalobetalaktamazo pri 6,3 % oskrbovancev in 1,5 % osebja v ustanovi za kronično nego v Bolzanu *(42)*. Tudi v Sloveniji smo opazili vnos CPE iz italijanske ustanove za kronično nego.

Glede na izkušnje iz nekaterih držav lahko širjenje CPE v bolnišnicah poteka epidemično, vendar ga je z nekaterimi ukrepi mogoče do neke mere zaustaviti. Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana je sprejel ukrepe za zajezitev širjenja CPE že ob prvih opisih NDM-1 v literaturi. Upoštevamo priporočila Centra za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) *(43)*. Ukrepi so naslednji:

- Mikrobiološka diagnostiko za pravočasno detekcijo CPE je indicirana pri vseh, ki so bili zdravljeni v tujini, in pri tujih državljanih, ki so hospitalizirani pri nas, predvsem če prihajajo iz držav z visoko incidenco CPE.
- Ob pojavu CPE opravimo epidemiološko poizvedbo na oddelku in presejalno testiranje bolnikov, ki so bili v stiku s kolonizirani/okuženim pacientom. Nadzorne kužnine ponavljamo v tedenskih intervalih, dokler ni povsem jasno, da ni novih primerov.
- Za bolnike, kolonizirane s CPE, je obvezna kontaktna izolacija, po možnosti pa tudi dodelitev osebja za nego takega bolnika. Ukrepi kontaktne izolacije obsegajo: enoposteljno sobo, higieno rok osebja, bolnika in obiskovalcev, uporabo rokavic, zaščitnih predpasnikov in halj ob možni kontaminaciji, uporabo maske, ob kolonizaciji respiratornega trakta in pri postopkih, kjer nastaja aerosol. Medicinski pripomočki morajo biti dodeljeni le temu bolniku, po uporabi je potrebna termodezinfekcija ali sterilizacija (če ne gre za pripomoček za enkratno uporabo).
- Bolnik v informacijskem sistemu dobi ustrezno opozorilno oznako.
- Pred premestitvijo bolnika je o CPE obvezno obvestilo oddelku ali bolnišnici, kamor bolnika premeščamo. Bolnike, kolonizirane s CPE, premeščamo čim manj.
- Pri bolnikih, ki so premeščeni iz tujine ali ki so bili hospitalizirani v tujini, je obvezen odvzem mikrobioloških nadzornih kužnin. Podobno velja tudi za tujce, hospitalizirane pri nas, predvsem če prihajajo iz območij z višjo incidenco CPE. Na napotnici za mikrobiološke preiskave je treba označiti, da gre za osebo, ki je bila v tujini. Če je le mogoče, do prejema izvidov bolnika izoliramo.
- Ob pojavu epidemiološko pomembnih mikroorganizmov (npr. bakterije, ki izločajo NDM-1) obvestimo Inštitut za varovanje zdravja.

Z izvajanjem teh ukrepov smo vsaj do sedaj preprečili širjenje CPE v UKC Ljubljana.

V Sloveniji trenutno sicer še ne izvajamo vseh ukrepov, ki jih priporočajo za odkrivanje in zamejitev širjenja CPE *(12, 13, 15)*. Slovenski klinični mikrobiološki laboratoriji so uvedli iskanje in dokazovanje prisotnosti karbapenemaz v letih 2010–2011 sočasno s prvimi priporočili za njihovo laboratorijsko odkrivanje in priporočili za preprečevanje širjenja bakterij z betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL) in karbapenemaza pozitivnih bakterij *(44–46)*. Nacionalni sistem za spremljanje pojavljanja CPE in smernice za prijavljanje primerov CPE so še v nastajanju. Uradnega referenčnega laboratorija za spremljanje CPE v Sloveniji nimamo, izolati se bodo v sklopu raziskave EuSCAPE analizirali pri nacionalnem ekspertu na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

ZAKLJUČKI

Za preprečevanje širjenja CPE sta ključnega pomena zgodnje odkrivanje izolatov CPE iz kliničnih in nadzornih kužnin (bolnikov in kontaktov) v kliničnih mikrobioloških laboratorijih ter poostreni ukrepi za preprečevanje širjenja odpornih sevov v zdravstvenih ustanovah in širši skupnosti. Med temi ukrepi je ključnega pomena takojšnje

obveščanje oddelkov, kjer so bolniki s CPE hospitalizirani, in bolnišnične komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb ter tudi sporočanje epidemiološki službi za spremljanje CPE na nacionalnem nivoju. Iz tako vzpostavljene nacionalne mreže bi bili podatki o epidemiološki situaciji v državi redno posredovani ali dostopni vsem, ki te informacije potrebujejo. Za preprečevanje širjenja CPE je zelo pomembno obveščanje predvsem bolnišničnih komisij za obvladovanje bolnišničnih okužb in kliničnih mikrobioloških laboratorijev iz drugih regij.

LITERATURA

1. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? Curr Opin Microbiol. 2000; 3 (5): 489–95.
2. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. Clin Microbiol Infect. 2010; 16 (2): 112–22.
3. Kolman J. Evropski dan antibiotikov 2011 in naraščajoča odpornost enterobakterij proti karbapenemom. eNboz [internet]. 2011 [citirano 2013 Oct 18]; 28–29. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx/?ni=164&pi=5&_5_Filename=attName.png&_5_MediaId=4335&_5_AutoResize=false&pl=164-5.3.
4. EARS-Net. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011 [internet]. Stockholm: ECDC; 2011 [citirano 2013 Sep 20]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx.
5. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). J Antimicrob Chemoth. 2011; 66 (9): 2070–4.
6. Hsueh PR. Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) in the Asia-Pacific region, 2002-2010. Int J Antimicrob Agents. 2012; 40: S1–3.
7. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 73 (4): 354–60.
8. Mendes R, Jones RN, Mendoza M, et al. Emerging Markets Resistance Surveillance Programme Report for 12 Asia-Pacific Nations (2011). Proceedings of the 9th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance; 2013 Mar 13–15; Kuala Lumpur, Malaysia. p. 179.
9. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, et al. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. Int J Antimicrob Agents. 2011; 37 (5): 415–9.
10. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med. 2012; 18 (5): 263–72.
11. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007; 20 (3): 440–58.
12. Glasner C, Albiger B, Buist G, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. Euro Surveill. 2013; 18 (28). pii: 20525.
13. Cantón R, Akova M, Carmeli Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infec. 2012; 18 (5): 413–31.
14. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, et al. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010; 15 (46). pii: 19716.
15. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Euro Surveill. 2010; 15 (46). pii: 19711.
16. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. M100-S23. Vol. 31 No. 1. Wayne: CLSI; Jan 2013.
17. Giske CG, Martínez-Martínez L, Cantón R, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. EUCAST [internet]. 2013 [citirano Sep 20]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org/organization/subcommittees/resistance_mechanisms/

18. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen O, et al. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo-beta-lactamases and KPC in Klebsiella pneumoniae using meropenem discs supplied with boronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (4): 552–6.
19. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of Carbapenemase Producers in Enterobacteriaceae by Use of a Novel Screening Medium. J Clin Microbiol. 2012; 50 (8): 2761–6.
20. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA, Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents. 2010; 36 (3): 205–10.
21. Nordmann P, Poirel L, Carrer A, et al. How To Detect NDM-1 Producers. J Clin Microbiol. 2011; 49 (2): 718–21.
22. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011; 70 (1): 119–23.
23. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases. J Antimicrob Chemoth. 2006; 59 (2): 321–2.
24. Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant Klebsiella species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β-lactamases in New York City. Clin Infect Dis.2004; 39 (1): 55–60.
25. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2010; 10 (9): 597–602.
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
27. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011; 17 (10): 1701–8.
28. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. Int J Antimicrob Agents.2010; 36: S8–S14.
29. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, et al. Containment of an Outbreak of KPC-3-Producing Klebsiella pneumoniae in Italy. J Clin Microbiol. 2011; 49 (11): 3986–9.
30. Rossolini GM, Luzzaro F, Migliavacca R, et al. First countrywide survey of acquired metallo-beta-lactamases in gram-negative pathogens in Italy. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52 (1): 4023–9.
31. Rossolini GM, Riccio ML, Cornaglia G, et al. Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa with acquired bla(vim) metallo-beta-lactamase determinants, Italy. Emerg Infect Dis. 2000; 6 (3): 312–3.
32. Tóth A, Damjanova I, Puskás E, et al. Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae ST258 clone in Hungary. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010; 29 (7): 765–9.
33. Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, et al. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. Clin Infect Dis. 2011; 53 (1): 49–56.
34. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, et al. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3--producing Klebsiella pneumoniae in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (2): 818–20.
35. Giakoupi P, Maltezou H, Polemis M, et al. KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae infections in Greek hospitals are mainly due to a hyperepidemic clone. Euro Surveill. 2009; 14 (21): 1–5.
36. Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, et al. First outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)--producing K. pneumoniae in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010; 29 (5): 563–70.
37. Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (12): 5046–54.
38. Livermore DM, Walsh TR, Toleman M, et al. Balkan NDM-1: escape or transplant? Lancet Infect Dis. 2011; 11 (3): 164.
39. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, et al. The emerging NDM carbapenemases. Trends Microbiol. 2011; 19 (12): 588–95.
40. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. J Antimicrob Chemoth. 2012; 67 (7): 1597–606.
41. Pirs M, Andlovic A, Cerar T, et al. A case of OXA-48 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a patient transferred to Slovenia from Libya, November 2011. Euro Surveill. 2011; 16 (50): 20042.
42. March A, Aschbacher R, Dhanji H, et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. Clin Microbiol Infect. 2010; 16 (7): 934–44.

43. Centers for Disease Control and Prevention CDC. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. 2009. p. 256-60.
44. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement update. M100-S20-U. Wayne: CLSI; Jun 2010.
45. NAKOBO. Priporočila za preprečevanje širjenja ESBL pozitivnih bakterij in karbapenemaza pozitivnih bakterij [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2010 [Citirano 2013 Sep 20]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/zdravstveno_varstvo_v_posebnih/NAKOBO_oktober_2010/PRIPOROCILA_ESBL_26.10.10.pdf
46. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila. Laboratorijske smernice - gradivo DSTOGNB002. Gradivo predstavljeno na sestanku SKUOPZ; 2011 Feb 17; Ljubljana, Slovenija.

Andrej Golle[1], Sandra Janežič[2], Maja Rupnik[3], Božena Kotnik Kevorkijan[4], Robert Pogorevc[5], Slavica Lorenčič Robnik[6]

Pojav in vrste karbapenemaz pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa* v mariborski regiji

Emergence and Characterisation of Carbapenemases in Pseudomonas aeruginosa in the Maribor Region

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Pseudomonas aeruginosa*, odpornost, protimikrobna zdravila, metalobetalaktamaze, gelska elektroforeza v pulzirajočem polju, bolnišnične okužbe

V Centru za mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Maribor smo v obdobju od junija 2012 do junija 2013 osamili *Pseudomonas aeruginosa*, ki izloča metalobetalaktamazo, pri 22 bolnikih. Večina bolnikov (21) je ležala v regionalnih bolnišnicah, predvsem na oddelkih intenzivnega bolnišničnega zdravljenja. Z gelsko elektroforezo v pulzirajočem polju smo določili tri pulzotipe *P. aeruginosa*, ki izločajo metalobetalaktamazo. Vsi izolati so izločali metalobetalaktamazo tipa VIM. Pri enem pulzotipu smo ugotovili podtip metalobetalaktamaze VIM-1, pri dveh pa podtip VIM-2. V obeh obravnavanih bolnišnicah smo dokazali kopičenje primerov, ki so bili povezani s kontaminiranimi vodnimi odtoki. Opisali smo ukrepe, potrebne za odstranitev vira kontaminacije.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Pseudomonas aeruginosa*, bacterial resistance, antibiotics, metallo-β-lactamase, pulsed-field gel electrophoresis, nosocomial infection

In the Center for Microbiology (Institute of Public Health, Maribor) we have detected 22 patients colonised/infected with Pseudomonas aeruginosa producing metallo-β-lactamase between June 2012 and June 2013. Most of the patients (21) were from two regional hospitals; cases were mainly located in intensive care units. Three pulsotypes of metallo-β-lactamase producing P. aeruginosa were identified by pulsed-field gel electrophoresis. All isolates produced VIM type of metallo-β-lactamase. One pulsotype was associated with VIM-1 and two with VIM-2 subtypes of VIM enzymes. We have found two clusters of cases, one in each hospital. Clusters in both hospitals were associated with contaminated water outlet. We described measures necessary to eradicate the source of contamination.

[1] Asist. mag. Andrej Golle, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Center za mikrobiologijo, Prvomajska 1, 2000 Maribor

[2] Asist. dr. Sandra Janežič, univ. dipl. mikr., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Center za mikrobiologijo, Prvomajska 1, 2000 Maribor

[3] Red. prof. dr. Maja Rupnik, univ. dipl. biol., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Center za mikrobiologijo, Prvomajska 1, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Center odličnosti za integrirane pristope v kemiji in biologiji proteinov, Jamova c. 39, 1000 Ljubljana

[4] Asist. mag. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[5] Asist. mag. Robert Pogorevc, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za pediatrijo, Enota za intenzivno nego in terapijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[6] Slavica Lorenčič Robnik, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Center za mikrobiologijo, Prvomajska 1, 2000 Maribor

UVOD

Pseudomonas aeruginosa je po Gramu negativna bakterija, ki jo prištevamo med najpogostejše povzročitelje oportunističnih okužb in bolnišničnih izbruhov *(1)*. Že naravno je odporna proti številnim zdravilom in razkužilom, ima pa tudi sposobnost razvoja odpornosti proti učinkovinam, ki jih sicer uporabljamo za zdravljenje pseudomonasnih okužb *(2)*.

Karbapenemi sodijo v skupino β-laktamskih protimikrobnih zdravil s širokim spektrom delovanja. Nekateri med njimi, zlasti imipenem in meropenem, so zdravilo izbora za zdravljenje okužb, ki jih povzroča *P. aeruginosa*, odporen proti drugim protipseudomonasnim učinkovinam. Vendar nekritična uporaba karbapenemov pospešuje pojav proti njim odpornih sevov *P. aeruginosa (3)*. Odpornost *P. aeruginosa* proti karbapenemom je lahko posredovana na več načinov. Lahko je posledica sočasnega delovanja več mehanizmov, npr. aktivnosti encima AmpC ob istočasni aktivnosti črpalk, ki izločajo karbapeneme iz celice *(4)*. Pogosto je vzrok izguba porina OprD v zunanji membrani in posledično pojav odpornosti proti imipenemu *(5)*. Za ta tip odpornosti je značilno, da je ohranjena občutljivost za druge β-laktamske antibiotike, ki so sicer učinkoviti proti *P. aeruginosa (3)*. Vse pogosteje opažamo odpornost proti karbapenemom, ki jo posredujejo encimi iz molekularnega razreda skupine B metalobetalaktamaz (MBL) *(6)*. Za te je značilno, da učinkovito razgradijo vse β-laktame razen aztreonama *(7)*. Geni, ki nosijo zapis zanje, so nameščeni kot kasete v integronih, kar jim omogoča učinkovito izražanje in širjenje *(8)*. Med po Gramu negativnimi bacili je znanih več tipov MBL, pri *P. aeruginosa* sta najpogostejša tipa IMP in VIM, pojavljajo pa se še drugi kot npr. GIM in SPM *(8, 9)*.

V Centru za mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Maribor opravljamo mikrobiološke preiskave za dve regionalni bolnišnici (bolnišnica I, bolnišnica II) in območne ambulante, ki delujejo samostojno ali v sklopu zdravstvenih domov. Do leta 2012 smo le enkrat (leta 2008) iz kužnin osamili *P. aeruginosa*, ki izloča MBL. Naraščanje odpornosti proti karbapenemom smo sicer opažali, vendar smo s testiranji izključili odpornost, posredovano z MBL.

Sredi leta 2012 smo iz brisa abscesa bolnika, ki je ležal na oddelku intenzivnega bolnišničnega zdravljenja (OIZ) bolnišnice I, osamili bakterijo *P. aeruginosa* in pri njej potrdili izločanje MBL. V obdobju do junija 2013 smo nato osamili *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, še pri 21 bolnikih.

S prispevkom želimo predstaviti pojavljanje sevov *P. aeruginosa*, ki izločajo MBL, pri bolnikih iz naše regije, dognati, katere vrste MBL so prisotne, razjasniti morebitno sorodnost med sevi in predstaviti ukrepe, ki smo jih izvedli za preprečevanje prenosa.

MATERIALI IN METODE

Bakterijo *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, smo osamili iz različnih kužnin pri vsakodnevnem delu. Bakterije smo do nivoja vrste identificirali s pomočjo masne spektrometrije ribosomskih proteinov MALDI-TOF (angl. *matrix-assisted laser desorption/ionisation - time-of-flight*), ki smo jo izvajali na aparatu MALDI Biotyper (Bruker Daltonics Inc., Billerica, ZDA). Pri vseh sevih *P. aeruginosa*, ki smo jih osamili, smo testirali občutljivost na protimikrobna zdravila z uporabo disk difuzijske metode, kot jo predpisujejo navodila *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) *(10)*. Občutljivost za polimiksin in kolistin smo ugotavljali z določanjem minimalnih inhibitornih koncentracij z metodo difuzijskega gradienta; rezultate smo interpretirali v skladu z navodili CLSI *(10)*.

Vse seve *P. aeruginosa*, ki so bili glede na rezultate disk difuzijske metode odporni proti imipenemu in/ali meropenemu, smo testirali na prisotnost MBL z uporabo kombiniranih testnih diskov Rosco Confirm ID Carbapenemase/Metallo-β-Lactamase confirmative identification Pack (Rosco Diagnostica A/S, Taastrup, Danska). Testni diski vsebujejo meropenem in kombinacijo le-tega z dipikolinsko kislino. Dipikolinska kislina zavira delovanje MBL. Pri testiranju tako primerjamo zaviralno cono ob disku z meropenemom in ob disku z meropenemom v kombinaciji z dipikolinsko kislino. Če je zaviralna cona ob disku, ki vsebuje meropenem, in dipikolinsko kislino za pet ali več milimetrov večja kot ob disku s samim

meropenemom, potem potrdimo izločanje MBL pri testiranem izolatu.

Pri izolatih, pri katerih smo s testnimi diski potrdili izločanje MBL, smo osamili DNK in določili vrsto MBL z molekularno metodo, ki uporablja tehnologijo DNK-mikromrež; uporabili smo na tržišču dostopen diagnostični komplet Check-MDR (Check-Points B.V., Wageningen, Nizozemska). Vse izolate, pri katerih smo potrdili izločanje MBL s kombiniranimi diski in testnim kompletom Check-MDR, smo shranili pri -70 °C.

Povezavo med izolati smo potrjevali retrogradno, vse zamrznjene izolate smo odmrznili in jim z gelsko elektroforezo v pulzirajočem polju (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE) določili pulzotipe. V tipizacijo smo vključili devet sevov iz bolnišnice I in 10 sevov iz bolnišnice II, med njimi dva, ki smo ju osamili iz nadzornih kužnin okolja. Za osamitev intaktne genomske DNK smo uporabili protokol za po Gramu pozitivne bakterije z nekaterimi modifikacijami *(11, 12)*.

Za restrikcijo genomske DNK smo uporabili encim *Spe*I (New England Biolabs, Ipswich, ZDA). Makrorestrikcijske fragmente smo ločili v 1,2-odstotnem agaroznem gelu (Pulsed field Certified™ Agarose, Bio-Rad, Hercules, ZDA), ki smo ga pripravili s pufrom 0,5 × TBE (tris/borat/EDTA) in uporabo sistema PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis system, Biometra, Goettingen, Nemčija). Za standardno DNK-lestvico smo uporabili genomsko DNK seva *Salmonella* serotipa Braenderup (H9812), razrezano z encimom *Xba*I.

Makrorestrikcijske profile smo analizirali s programom BioNumerics verzija 7.1 (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgija) in jo normalizirali s pomočjo standardnega seva. Sorodnosti med sevi smo izračunali s koeficientom Dice in z neutežno metodo parnih skupin z aritmetično sredino (angl. *unweighted pair group method with arithmetic mean*, UPGMA) konstruirali drevo podobnosti. Pri določanju položajev fragmentov smo dopustili 1,1-odstotno toleranco in določili optimizacijo 1,1 ‰. Po merilih, ki so jih predlagali van Belkum in sodelavci ter Tenover in sodelavci, smo kot sorodne (tiste, ki spadajo v isti pulzotip) označili izolate, katerih vzorci restrikcijskih fragmentov so se razlikovali v največ treh fragmentih, kot verjetno sorodne pa izolate z največ šestimi fragmenti razlike (koeficient Dice 0,8) *(13-15)*. Pri vseh izolatih smo nato z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) v realnem času dodatno določili še podtip MBL. Uporabili smo predhodno opisane oligonukleotidne začetnike *(16, 17)*. PCR smo izvajali na aparatu Lightcycler 02 (Roche Diagnostics, Basel, Švica) z uporabo standardnih pogojev pomnoževanja po navodilu proizvajalca.

REZULTATI

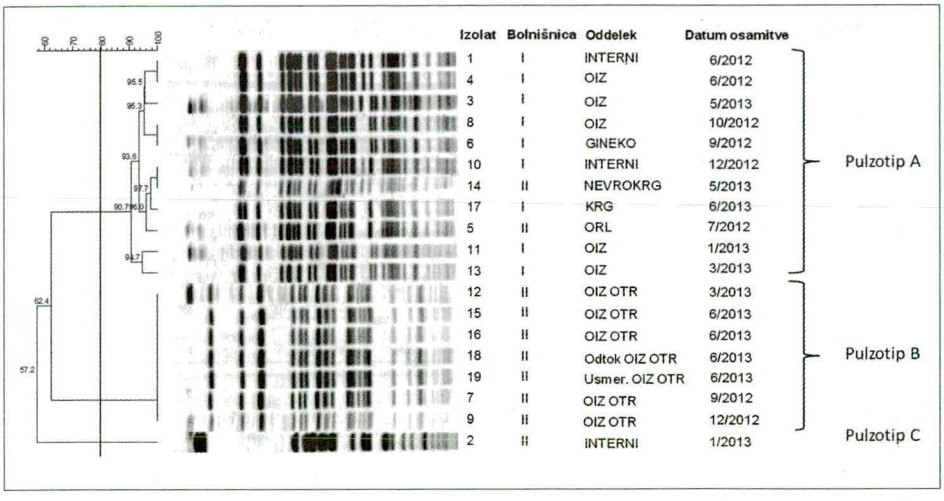
V obdobju od 18. 6. 2012 do 17. 6. 2013 smo osamili *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, pri 21 bolnikih iz bolnišnice I in II ter pri enem bolniku iz splošne ambulante (tabela 1). Najpogosteje smo bakterijo osamili iz kužnin s področja dihal (12 bolnikov), seča (štirje bolniki), iz rane (dva bolnika) ter po enkrat iz brisa preležanine, abdominalnega drena, brisa ušesa in iz ognojka. Dva seva bakterije *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, smo osamili iz nadzornih brisov v bolnišnici II, in sicer iz usmerjevalnika za vodo na vodovodni pipi v sobi z novorojenčki in v nečistem prostoru za nedonošenčke (nista prikazana v tabeli).

Pri vseh izolatih *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, smo določili tudi občutljivost na protimikrobna zdravila. Ugotovili smo, da so bili vsi sevi večkratno odporni, tako je bila večina sevov odporna proti ceftazidinu (20/21), cefepimu (17/21), piperacilinu v kombinaciji s tazobaktamom (13/21), gentamicinu (16/21), tobramicinu (20/21), amikacinu (17/21) in ciprofloksacinu (15/21). Vsi sevi so bili občutljivi za kolistin in polimiksin.

Tabela 1. *Pojavljanje Pseudomonas aeruginosa, ki izloča metalobetalaktamazo, pri bolnikih v Mariborski regiji. I. – bolnišnica I, II. – bolnišnica II, OIZ – oddelek intenzivnega zdravljenja odraslih, INTERNI – oddelek interne medicine, KRG – kirurški oddelek, GINEKO – ginekološki oddelek, ORL – oddelek za bolezni ušesa, nosa in grla, INF – oddelek za nalezljive bolezni, OIZ OTR – otroški oddelek intenzivnega zdravljenja, NEVROKR – nevrokirurški oddelek, ZD – zdravstveni dom.*

Zdravstvena organizacija/ tip oddelka	Skupno število bolnikov	2012 jun.	jul.	avg.	sep.	okt.	nov.	dec.	2013 jan.	feb.	mar.	apr.	maj.	jun.
		Število bolnikov												
I./OIZ	6	1	1			1			1		1		1	
I./INTERNI	3	1		1					1					
I./KRG	2		1	1										
I./GINEKO	1				1									
II./ORL	1		1											
II./INF	1			1										
II./OIZ OTR	5				1			1			1			2
II./INTERNI	1								1					
II./NEVROKRG	1												1	
ZD ORMOŽ	1									1				

S testnim kompletom Check-MDR smo potrdili gene, ki nosijo zapis za tvorbo MBL in določili tip MBL. V vseh primerih smo potrdili MBL tipa VIM. Sorodnost sevov, ki so se pojavljali v obeh bolnišnicah, smo ugotavljali z metodo PFGE. Na osnovi restrikcijskih profilov smo 19 sevov *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, uvrstili v tri različne pulzotipe (80-odstotna podobnost ali več), ki smo jih opredelili kot pulzotip A, pulzotip B in pulzotip C. Pulzotip A smo nadalje razdelili še na štiri podtipe (95-odstotna podobnost ali več) (slika 1).



Slika 1. *Dendrogram podobnosti profilov gelske elektroforeze v pulzirajočem polju izolatov bakterije Pseudomonas aeruginosa, ki jih dobimo po restrikciji genomske DNK z encimom SpeI. I. – bolnišnica I, II. – bolnišnica II, OIZ – oddelek intenzivnega zdravljenja odraslih, INTERNI – oddelek interne medicine, KRG – kirurški oddelek, GINEKO – ginekološki oddelek, ORL – oddelek za bolezni ušesa, nosa in grla, OIZ OTR – otroški oddelek intenzivnega zdravljenja, NEVROKRG – nevrokirurški oddelek, Odtok OIZ OTR – izolat iz odtoka v nečistem prostoru za novorojenčke, Usmer. OIZ OTR – izolat iz usmerjevalnika vode.*

Z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času smo določili tudi podtipe VIM MBL pri naših izolatih (tabela 2).

Tabela 2. *Izolati Pseudomonas aeruginosa, ki izloča metalobetalaktamazo, glede na oddelek in kužnino, iz katere smo jih osamili, število tipizacije, pulzotip in podtip VIM-1 oz. VIM-2. I. – bolnišnica I, II. – bolnišnica II, GINEKO – ginekološki oddelek, INTERNI – oddelek interne medicine, KRG – kirurški oddelek, OIZ – oddelek intenzivnega zdravljenja odraslih, ORL – oddelek za bolezni ušesa, nosa in grla, NEVROKRG – nevrokirurški oddelek, OIZ OTR – otroški oddelek intenzivnega zdravljenja, BAL – bronhoalveolarni izpirek, URIN KAT – urin iz katetra, ASPIRAT TR – aspirat traheje, ASPIRAT TU. – aspirat tubusa, B. ABD DREN – bris abdominalnega drena.*

BOLNIŠNICA	TIP ODDELKA	KUŽNINA	ŠT. TIPIZACIJE	PULZOTIP	PODTIP VIM
I.	GINEKO	URIKULT	6	A	VIM-2
I.	INTERNI	OGNOJEK	1	A	VIM-2
I.	INTERNI	SPUTUM	10	A	VIM-2
I.	KRG	SPUTUM	17	A	VIM-2
I.	OIZ	BAL	4	A	VIM-2
I.	OIZ	URIN KAT.	8	A	VIM-2
I.	OIZ	ASPIRAT TR.	11	A	VIM-2
I.	OIZ	ASPIRAT TR.	13	A	VIM-2
I.	OIZ	B. ABD DREN	3	A	VIM-2
II.	ORL	BRIS UŠESA	5	A	VIM-2

BOLNIŠNICA	TIP ODDELKA	KUŽNINA	ŠT. TIPIZACIJE	PULZOTIP	PODTIP VIM
II.	NEVROKRG	ASPIRAT TR.	14	A	VIM-2
II.	INTERNI	RANA	2	C	VIM-2
II.	OIZ OTR	ASPIRAT TU.	7	B	VIM-1
II.	OIZ OTR	ASPIRAT TU.	9	B	VIM-1
II.	OIZ OTR	ASPIRAT TU.	12	B	VIM-1
II.	OIZ OTR	ASPIRAT TR.	15	B	VIM-1
II.	OIZ OTR	ASPIRAT TU.	16	B	VIM-1

Že ob prvih osamitvah *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, smo v obeh bolnišnicah v sodelovanju s pristojnima komisijama za obvladovanje bolnišničnih okužb (KOBO) sprejeli ustrezne ukrepe, kot jih predpisuje navodilo Priporočila za preprečevanje širjenja ESBL-pozitivnih bakterij in karbapenemaza pozitivnih bakterij, ki ga je izdala Nacionalna komisija za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb *(18)*. Kljub ukrepom pa so okužbe ali kolonizacije s *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, v obeh bolnišnicah vztrajale na dveh oddelkih intenzivnega zdravljenja. Kolonizacije oz. okužbe so se pojavljale občasno pri posamičnih bolnikih tudi v daljših časovnih razmikih.

Pseudomonas aeruginosa, ki izloča metalobetalaktamazo, na otroškem oddelku za intenzivno zdravljenje bolnišnice II

V obdobju od septembra 2012 do junija 2013 smo pri petih novorojenčkih, ki so se zdravili na tem oddelku, osamili bakterijo *P. aeruginosa*, ki izloča MBL. Novorojenčki so bili na otroški oddelek intenzivnega zdravljenja (OIZ) premeščeni iz porodnišnic bolnišnice I in II. Ob sprejemu na otroški OIZ pri nobenem od novorojenčkov nismo osamili *P. aeruginosa*, ki izloča MBL. Septembra 2012 smo prvi izolat *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, osamili pri bolnici po 10 dnevih bivanja na OIZ novorojenčkov. Naslednjič smo bakterijo *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, osamili pri drugem novorojenčku decembra 2012, prav tako po 10 dnevih bivanja na otroškem OIZ, nato marca 2013 pri novorojenčku po šestih dnevih bivanja na otroškem OIZ in nazadnje junija 2013 pri dveh novorojenčkih: pri prvem smo bakterijo osamili po 13 dnevih bivanja na OIZ, pri njegovem bratu dvojčku pa po 23 dnevih bivanja na otroškem OIZ. Ker razen v zadnjih dveh primerih otroci nikoli niso istočasno bivali na otroškem OIZ, smo se vprašali, od kod vir okužbe in ali so ti primeri sploh povezani. Na povezavo so kazali rezultati testiranja občutljivosti, saj so bili vsi izolati enako občutljivi na testirana protipseudomonasna zdravila. Pri pregledu dokumentacije smo ugotovili, da so vsi otroci, pri katerih smo osamili *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, bivali v isti bolniški sobi otroškega OIZ, vendar nikoli razen v primeru dvojčkov istočasno. Sklepali smo na skupen izvor okužbe v tej sobi otroškega OIZ. Sobe so bile po odpustu vsakega bolnika sicer ustrezno očiščene in tudi razkužene. Vemo, da se bakterija *P. aeruginosa* rada zadržuje v vlažnih okoljih, zato smo odvzeli nadzorne kužnine iz tekočin v sobi, brise mrežice na vodovodni pipi in bris izliva v umivalniku. Odvzeli smo tudi brise površin notranjosti in zunanjosti inkubatorjev ter brise okolja v sobi, v kateri sta pred premestitvijo na otroški OIZ bivala dvojčka, pri katerima smo nazadnje osamili *P. aeruginosa*, ki izloča MBL. Zaradi gibanja osebja in obiskovalcev po več prostorih otroškega OIZ smo odvzeli nadzorne brise še z mrežic in izlivov v vseh bolniških sobah, ki tvorijo zaključeno enoto s sobo, v kateri so ležali bolniki, okuženi oz. kolonizirani s *P. aeruginosa*, ki izloča MBL. V nadzornih kužninah okolja smo *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, osamili iz brisa mrežice s pipe in brisa izliva umivalnika v sobi ter tudi v izlivu umivalnika v nečistem prostoru za novorojenčke in v sosednji bolniški sobi. V

drugih nadzornih kužninah *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, nismo osamili.

Ko smo ugotovili izvor *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, na otroškem OIZ, smo takoj uvedli ukrepe za preprečevanje širjenja kolonizacije in okužbe na druge bolnike, ki so se zdravili na otroškem OIZ. Bolniško sobo smo temeljito očistili in površine razkužili. Zamenjali smo vse dele vodovodne pipe, ki jih je bilo mogoče zamenjati in razkužili izliv v umivalnik. Ko smo potrdili še prisotnost *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, v izlivu umivalnika v sosednji bolniški sobi in v nečistem prostoru za novorojenčke, smo se odločili za prenovitev vodovodne napeljave z zamenjavo celotnih pip, izlivov, sifonov, ponekod celo umivalnikov. Zaradi obsežnih vzdrževalnih del smo OIZ preselili na drugo lokacijo v bolnišnici. Na vseh pipah smo mrežice zamenjali z usmerjevalniki za vodo. Po opravljenih vzdrževalnih delih smo izpirali vodovodni sistem in vzorčili vodo ter odvzeli nadzorne kužnine okolja. Bakterije *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, iz le-teh nismo izolirali, voda pa je bila mikrobiološko neoporečna, zato smo enoto preselili nazaj v njihove prostore.

Pseudomonas aeruginosa, ki izloča metalobetalaktamazo, na drugih oddelkih bolnišnice II

V bolnišnici II smo opazili pojavljanje bolnikov s *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, predvsem na otroškem OIZ. Z drugih oddelkov bolnišnice II smo *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, osamili le pri treh bolnikih. S PFGE smo dokazali, da ti trije izolati niso povezani z izolati, ki so se pojavljali na otroškem OIZ. Pri dveh bolnikih smo osamili izolat, ki smo ga uvrstili v pulzotip A in pri eni bolnici izolat, ki smo ga uvrstili v pulzotip C, medtem ko smo izolate z otroškega OIZ uvrstili v pulzotip B. Pulzotipi so se prav tako razlikovali glede občutljivosti in glede podtipa karbapenemaze VIM. Pseudomonasi pulzotipa B z otroškega OIZ so bili občutljivi na ciprofloksacin in so imeli podtip VIM-1 MBL, medtem ko so bili tip A in C z drugih oddelkov proti ciprofloksacinu odporni in so imeli podtip VIM-2 MBL.

Pseudomonas aeruginosa, ki izloča metalobetalaktamazo, v bolnišnici I

Dogajanje v bolnišnici I je bilo podobno dogajanju v bolnišnici II. Pojavljanje okužbe oz. kolonizacije s *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, smo ugotavljali predvsem pri bolnikih, ki so se zdravili na OIZ za odrasle in na internem oddelku. V vseh primerih smo dokazali pulzotip A, skladen podtip VIM-2 in identičen vzorec občutljivosti za protipseudomonasna zdravila. Kasneje smo tudi v bolnišnici I odvzeli okoljske vzorce in dokazali rezervoar *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, v odtokih vodovodnih instalacij na internem oddelku in OIZ ter preprečili širjenje kolonizacij oz. okužb s čiščenjem in zamenjavo perifernih delov vodovodnih instalacij.

RAZPRAVA

Po podatkih za leto 2012 je odpornost *P. aeruginosa* proti imipenemu in meropenemu med sevi, ki smo jih osamili pri bolnikih iz slovenskih bolnišnic, 12 %, medtem ko je bila odpornost *P. aeruginosa* proti imipenemu v mariborski regiji 18 % in proti meropenemu 16 % *(19)*. Glede na dostopne podatke so okužbe s *P. aeruginosa*, ki tvori MBL, v Sloveniji redke. O prvem sevu, pri katerem so potrdili izločanje MBL, so v Sloveniji poročali leta 2009, sev smo osamili v našem laboratoriju *(20)*. Od takrat pa do leta 2012 pri nas *P. aeruginosa*, ki tvori MBL, nismo zaznali. Proti karbapenemom odporne seve *P. aeruginosa*, pri katerih smo dokazali tvorbo MBL, smo ponovno opazili sredi leta 2012. Tako smo junija osamili *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, pri dveh bolnikih iz bolnišnice I in julija istega leta tudi pri dveh bolnikih iz bolnišnice II. Do konca junija 2013 smo v obeh bolnišnicah opazovali občasno pojavljanje izolatov *P. aeruginosa*, ki izloča MBL. Tako smo ga v bolnišnici I osamili pri 12 in v bolnišnici II pri devetih bolnikih. Prav tako smo *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, osamili iz seča pri bolniku, ki se je zdravil zaradi okužbe sečil pri osebnem zdravniku. Kopičenje okužb s *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, je bilo izrazito zlasti na oddelkih za intenzivno zdravljenje. V bolnišnici I smo tako na OIZ osamili *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, pri šestih bolnikih, v bolnišnici II pa pri petih.

Glede na PFGE smo ugotovili, da se v bolnišnici I pojavlja izključno pulzotip A, ki smo ga dokazali pri devetih bolnikih, medtem ko smo v bolnišnici II našli vse tri pulzotipe, prevladoval pa je pulzotip B. Tega smo našli pri petih novorojenčkih na otroškem OIZ. Vseh pet izolatov je bilo 100-odstotno skladnih glede na restrikcijski profil, popolnoma so se ujemali tudi glede občutljivosti. Od pulzotipov z restrikcijskima profiloma A in C so se pulzotipi B razlikovali tudi po tem, da so bili vsi občutljivi na ciprofloksacin.

Točne poti širjenja kolonizacije in okužbe s *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, na otroškem OIZ nismo mogli dokazati, prav tako ni znano, kako je sev prišel na oddelek. Povezavo med posamičnimi izolati pri bolnikih in izolatih iz okolja smo potrdili s PFGE. Vsi izolati so imeli popolnoma identičen restrikcijski profil in smo jih uvrstili v pulzotip B. Možno bi bilo, da se je *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, prenesel na rezervoar od neidentificiranega bolnika preko krpic za umivanje novorojenčkov, ki jih po umivanju odložijo v umivalnik. Z rokami bi lahko bakterijo prenesli tudi na pipo. Bakterijo *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, bi lahko na enoto prinesli tudi vzdrževalci, ki skrbijo za vodovodno napeljavo in menjavanje mrežic na pipah. Ti delajo na področju celotne bolnišnice. Vendar smo s PFGE ugotovili, da se pulzotip B, kamor sodijo vsi izolati, ki smo jih na OIZ za novorojenčke osamili iz kužnin bolnikov in okolja, pojavlja samo v tej enoti, v drugih enotah bolnišnice II pa ne. Iz rezervoarja bi se *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, na bolnike lahko širil preko kontaminiranih krpic za umivanje novorojenčkov, preko rok osebja in pa tudi z razprševanjem ob izpustu vode iz pipe. Ker za vse bolnike v tej bolniški sobi skrbi isto zdravstveno osebje, okuženi oz. kolonizirani pa so bili vedno samo novorojenčki ob umivalniku, medtem ko do okužb drugih otrok, ki so v sobi ležali istočasno, ni prišlo, domnevamo, da se odporna bakterija ni širila preko rok osebja, pač pa s pršenjem vode iz umivalnika. Tak način prenosa opisujejo tudi Hota in sodelavci *(21)*.

Poleg pulzotipa B smo v bolnišnici II potrdili pulzotip A pri dveh bolnikih, pulzotip C pa smo potrdili pri eni bolnici. Za razliko od pulzotipov A in B je bil pulzotip C povsem neobčutljiv na vse testirane protipsevdomonasne učinkovine razen na polimiksin in kolistin.

Na osnovi naših rezultatov ne moremo zavrniti možnosti povezave dveh izolatov pulzotipa A, ki smo ju osamili pri bolnikih iz bolnišnice II, in izolati iz bolnišnice I. Vsi sodijo v isti pulzotip, prav tako pa se ujemajo glede podtipa MBL, pri vseh smo potrdili podtip VIM-2, in imajo podoben vzorec občutljivosti na protimikrobna zdravila. Za enega od teh bolnikov smo na podlagi bolniške dokumentacije ugotovili, da se je pred obiskom bolnišnice II zdravil v bolnišnici I. Za drugega bolnika iz bolnišnice II, pri katerem smo osamili *P. aeruginosa* pulzotipa A, nismo mogli potrditi povezave z bolnišnico I.

Nejasna je zgodba bolnice, pri kateri smo izolirali *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, pulzotipa C. Ta izolat se je od izolatov pulzotipa A in B razlikoval tudi po bolj izraženi odpornosti proti zdravilom, saj je bil odporen na vsa testirana protimikrobna zdravila razen na kolistin in polimiksin. Pri njem smo potrdili podtip VIM-2 MBL, okužbe oz. kolonizacije z njim pa nismo našli pri nobenem drugem bolniku.

S PCR smo pri naših izolatih dodatno ugotavljali podtipe VIM. Prvo MBL iz družine VIM (VIM-1) so pri *P. aeruginosa* opisali leta 1997 v Italiji, alelno varianto le-te, VIM-2, pa kasneje v Franciji *(17, 22)*. Med *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, naj bi bila VIM-2 najpogostejša oblika karbapenemaze, opisujejo jo v številnih evropskih državah, tudi v naši soseščini *(8, 23, 24)*. Pri naših izolatih smo potrdili tako podtip VIM-1 kot tudi podtip VIM-2. Razporeditev podtipov VIM se je ujemala s pulzotipi, saj smo VIM-1 našli izključno pri izolatih pulzotipa B, medtem ko smo pri pulzotipih A in C dokazali podtip VIM-2.

V primerih obeh bolnišnic smo ugotovili, da so se okužbe s *P. aeruginosa*, ki izloča MBL, širile iz rezervoarja - odtoka vodovodne napeljave. O okužbah oz. kolonizacijah bolnikov z večkratno odpornim *P. aeruginosa*, ki so bile povezane z vodovodnimi napeljavami, poročajo številni članki, največkrat se kot rezervoar navajajo odtoki, pa tudi pipe *(21, 25-27)*.

Glede na dostopna poročila s samo dezinfekcijo in čiščenjem *P. aeruginosa*, ki ima rezervoar v odtokih vodovodne napeljave,

ne moremo odstraniti. Edino učinkoviti so vzdrževalni ukrepi z zamenjavo odtokov in včasih tudi drugih delov vodovodne napeljave *(21, 28)*.

SKLEPI

Metalobetalaktamaze se pri *P. aeruginosa* v Sloveniji pojavljajo sorazmerno redko. Vendar na primerih drugih držav, tudi nam bližnjih, kot so Italija, Grčija in Francija, vidimo, da se po občasnih pojavih in manjših bolnišničnih epidemijah pogosto pojavljajo epidemije večjih razsežnosti, kot so opisane v državah južnega dela Evrope *(7, 27, 30)*. Zaskrbljujoči so tudi podatki o širjenju genov za MBL s *P. aeruginosa* na enterobakterije *(31, 32)*. Glede na to, da MBL hidrolizirajo praktično vsa β-laktamska zdravila, moramo že ob posamičnih pojavih bakterij, ki izločajo te encime, ukrepati tako, da preprečimo njihovo širjenje.

Pomembna je zgodnja prepoznava okužbe oz. kolonizacije s *P. aeruginosa*, ki izloča MBL. Zdravnik mora na okužbo z morebitno večkratno odporno bakterijo pravočasno posumiti in odvzeti ustrezne kužnine. Naloga kliničnih mikrobiologov pa je, da z uveljavljenimi in priznanimi metodami zanesljivo spoznajo bakterije, ki izločajo MBL. V bolnišnicah je treba dosledno upoštevati navodila za preprečevanje širjenja večkratno odpornih bakterij. Poleg splošnih ukrepov je ob tem, kot smo videli iz naših primerov, bistveno poiskati vir oz. rezervoar okužbe in ga odstraniti.

LITERATURA

1. Kohlenberg A, Weitzel-Kage D, van der Linden P, et al. Outbreak of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa infection in a surgical intensive care unit. J Hosp Infect. 2010; 74 (4): 350-7.
2. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, et al. Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: risk factors and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (1): 43-8.
3. Meletis G, Exindari M, Vavatsi N, et al. Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. Hippokratia. 2012; 16 (4): 303-7.
4. El Amin N, Giske CG, Jalal S, et. al. Carbapenem resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa: alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. APMIS. 2005; 113 (3): 187-96.
5. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis. 2006; 43 Suppl 2: S49-56.
6. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? Curr Opin Microbiol. 2000; 3 (5): 489-95.
7. Tsakris A, Poulou A, Kristo I, et al. Large dissemination of VIM-2-metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa strains causing health care-associated community-onset infections. J Clin Microbiol. 2009; 47 (11): 3524-9
8. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005; 18 (2): 306-25.
9. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007; 20 (3): 440-58.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Approved Standard. 11th ed. Wayne (PA): CLSI; 2012.
11. Janezic S., Rupnik M. Molecular typing methods for Clostridium difficile: pulsed-field gel electrophoresis and PCR ribotyping. Methods Mol Biol. 2010; 646: 55-65.
12. Römling U, Tümmler B. Achieving 100% typeability of Pseudomonas aeruginosa by pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol. 2000; 38 (1): 464-5.
13. van Belkum A, Tassios PT, Dijkshoorn L, et al. Guidelines for validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology. Clin Microbiol Infect. 2007; 13 Suppl 3: 1-46.
14. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel-electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol. 1995; 33 (9): 2233-9.

15. Goering RV. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease. Infect Genet Evol. 2010; 10 (7): 866–75.
16. Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa isolates from Spanish hospitals. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 (12): 4329–35.
17. Poirel L, Naas T, Nicolas D, et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo--beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate in France. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44 (4): 891–7.
18. Nacionalna komisija za obvladovanje bolnišničnih okužb. Priporočila za preprečevanje širjenja ESBL pozitivnih bakterij in karbapenemaza pozitivnih bakterij. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2010.
19. Štrumbelj I, Berce I, Čretnik-Žohar T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2012. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila; 2013 [citirano 2013 Okt 5]. Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/novo_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2012_final.pdf
20. Ambrožič-Avguštin J, Žgur-Bertok D, Lorenčič-Robnik S, et al. First detection of VIM-1 producing Pseudomonas aeruginosa isolate in Slovenia. In: ECCMID. Abstracts on CD ROM of the 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2010 Apr 10–13; Dunaj. Dunaj: Elsevier; [CD ROM]. 2010; p. S643–4.
21. Hota S, Hirji Z, Stockton K, et al. Outbreak of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30 (1): 25–33.
22. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron--borne metallo-beta-lactamase gene from a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43 (7): 1584–90.
23. Strateva T, Yordanov D. Pseudomonas aeruginosa – a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol. 2009; 58 (9): 1133–48.
24. Lepsanovic Z, Libisch B, Tomanovic B, et al. Characterisation of the first VIM metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa clinical isolate in Serbia. Acta Microbiol Immunol Hung. 2008; 55 (4): 447–54.
25. Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, et al. Analysis of transmission pathways of Pseudomonas aeruginosa between patients and tap water outlets. Crit Care Med. 2002; 30 (10): 2222–8.
26. Muscarella LF. Contribution of tap water and environmental surfaces to nosocomial transmission of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004; 25 (4): 342–5.
27. Jovcic B, Vasiljevic Z, Djukic S, et al. Emergence of VIM-2 metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa isolates in a paediatric hospital in Serbia. J Med Microbiol. 2011; 60 (6): 868–9.
28. Pitten FA, Panzig B, Schröder G, et al. Transmission of a multiresistant Pseudomonas aeruginosa strain at a German University Hospital. J Hosp Infect. 2001; 47 (2): 125–30.
29. Pournaras S, Maniati M, Petinaki E, et al. Hospital outbreak of multiple clones of Pseudomonas aeruginosa carrying the unrelated metallo-beta-lactamase gene variants blaVIM-2 and blaVIM-4. J Antimicrob Chemother. 2003; 51 (6): 1409–14.
30. Tsakris A, Pournaras S, et al. Outbreak of infections caused by Pseudomonas aeruginosa producing VIM-1 carbapenemase in Greece. J Clin Microbiol. 2000; 38 (3): 1290–2.
31. Falcone M, Mezzatesta ML, Perilli M, et al. Infections with VIM-1 metallo-beta-lactamase-producing Enterobacter cloacae and their correlation with clinical outcome. J Clin Microbiol. 2009; 47 (11): 3514–9.
32. Watanabe M, Iyobe S, et al. Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35 (1): 147–151.

Darja Vidmar Vovko[1], Mateja Pirš[2], Tjaša Cerar Kišek[3], Manica Mueller - Premru[4], Katja Seme[5], Veronika Križan Hergouth[6], Matjaž Jereb[7], Matevž Škerget[8], Marija Pšeničnik[9], Milena Prosen[10], Tatjana Lejko Zupanc[11]

Pojav in vrste karbapenemaz pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa* v Osrednjeslovenski regiji

Emergence and Types of Pseudomonas aeruginosa Carbapenemases in the Central Slovenia Region

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Pseudomonas aeruginosa*, karbapenemaza VIM, klinični primeri, ukrepi

V prispevku predstavljamo pojav karbapenemaze VIM (angl. *Verona integron-encoded metallo-lactamase*) pri *Pseudomonas aeruginosa* v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Karbapenemaze so betalaktamaze, ki imajo širok spekter delovanja in poleg karbapenemov razgrajujejo tudi večino drugih betalaktamskih antibiotikov. Ob prvem dokazanem primeru so bili retrogradno analizirani izolati *Pseudomonas aeruginosa* iz hemokultur, pri katerih smo posumili na prisotnost karbapenemaz zaradi odpornosti proti karbapenemom ob sočasni zmanjšani občutljivosti za druge testirane betalaktamske antibiotike. Ti izolati so se v večini pojavljali na treh oddelkih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, zato smo bili pri analizi *Pseudomonas aeruginosa* na teh oddelkih še posebej pozorni. Tako smo v obdobju od januarja 2011 do avgusta 2013 skupno osamili *Pseudomonas aeruginosa* s karbapenemazo VIM iz 30 kužnin pri 24 bolnikih. Te bolnike v prispevku tudi predstavljamo. Pri tistih, ki so

[1] Darja Vidmar Vovko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; darja.vidmar3@gmail.com

[2] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Znan. sod. dr. Tjaša Cerar Kišek, univ. dipl. mikr., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[4] Prof. dr. Manica Mueller - Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[5] Prof. dr. Katja Seme, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[6] Asist. mag. Veronika Križan Hergouth, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[7] Doc. dr. Matjaž Jereb, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[8] Matevž Škerget, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[9] Marija Pšeničnik, dipl. m. s., univ. dipl. org. del., Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[10] Milena Prosen, dipl. m. s., Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[11] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

imeli *Pseudomonas aeruginosa s* karbapenemazo VIM izoliran še med bolnišničnim zdravljenjem, so bili uvedeni ukrepi izolacije, povečan nadzor nad higieno rok in okoljsko čiščenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenemase VIM, clinical cases, control practices

The following article describes the emergence of *Pseudomonas aeruginosa* VIM-type carbapenemase in the University Clinical Center in Ljubljana. Carbapenemases are beta-lactamases with a broad spectrum of activity and develop resistance by inactivating carbapenems and most of other beta-lactams. After an emergence of VIM producing *Pseudomonas aeruginosa* we retrogradely analyzed isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from blood cultures with phenotypical resistence to carbapenems and reduced susceptibility to other beta-lactams. All VIM producing *Pseudomonas aeruginosa* were reported mainly from three wards in the University Clinical Center Ljubljana so we were especially cautious on isolates from those wards. We present isolates of VIM producing *Pseudomonas aeruginosa* from 30 specimens of 24 patients that were obtained between January 2011 and August 2013. All the hospitalized VIM producing *Pseudomas aeruginosa* positive patients were placed in isolation; hand hygiene and environmental cleaning were reinforced.

UVOD

Pseudomas (P.) aeruginosa je nefermentativna po Gramu negativna bakterija, ki je oportunistični patogen in pogost povzročitelj bolnišničnih okužb pri bolnikih, ki so imunsko oslabljeni ali imajo zaradi antibiotičnega zdravljenja zavrto normalno mikrobioto. V bolnišničnem okolju ga najdemo na vlažnih površinah, pod pazduho, v ušesu in v predelu presredka. Prav tako je bil izoliran na vlažnih okoljskih površinah (korita, odtoki, stranišča in tuš) in bolnišničnih pripomočkih, ki pridejo v stik z vodo (respiratorni ventilatorji, čistilne raztopine, omela in hrana). Preživi pri temperaturi do 50 °C in pH do 4,5 ter je zaradi svojih lastnosti odporen tudi proti številnim detergentom in dezinfekcijskim sredstvom. *P. aeruginosa* najpogosteje povzroča bolnišnično pljučnico, okužbo sečil in bakteriemijo, pa tudi okužbe kože, poseben problem predstavljajo predvsem bolniki z opeklinami. Da ni izključno oportunist, pa kažejo tudi opisi izbruhov okužb kože pri zdravih v kopališčih *(1)*.

P. aeruginosa je naravno odporen proti številnim antibiotikom. Za zdravljenje okužb so primerni antibiotiki, ki imajo protipseudomonazno aktivnost. To so nekateri kinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin), aminoglikozidi (gentamicin, tobramicin in amikacin), nekateri penicilini (piperacillin-tazobaktam) in cefalosporini 3. in 4. generacije z protipseudomonazno aktivnostjo (ceftazidim, cefepim) ter vsi karbapenemi, razen ertapenema. Bakterija je občutljiva tudi na kolistin, fosfomicin in aztreonam. *P. aeruginosa* lahko razvije odpornost proti karbapenemom s pridobitvijo gena z zapisom za karbapenemazo, z izgubo membranskega proteina OprD, ki tvori pore, prehodne za karbapeneme, s povečanim izločanjem antibiotika s črpalkami MexA-MexB-OprM ali prekomerno tvorbo cefalosporinaz *(2, 3)*. Zapis za karbapenemaze se nahaja na integronih, ki pogosto nosijo dodatne gene za rezistenco proti drugim antibiotikom, ki niso betalaktamski. Posledično so ti *P. aeruginosa* odporni proti številnim antibiotikom (ang. *multi-drug resistance,* MDR) *(4)*. Pri *P. aeruginosa* je delež invazivnih izolatov, intermediarno občutljivih ali odpornih proti karbapenemom, v letu 2005 znašal 15,8 %, v letu 2011 pa je dosegel 25,4 %. V 10,2 % je

bila prisotna sočasna odpornost proti trem od štirih testiranih antibiotičnih razredov - piperacilin s tazobaktamom, fluorokinolonom, ceftazidimu, aminoglikozidom in karbapenemom *(5)*.

Karbapenemaze so betalaktamaze s širokim spektrom delovanja, ki poleg karbapenemov razgrajujejo večino betalaktamskih antibiotikov in so večinoma odporne proti klinično uporabnim inhibitorjem betalaktamaz. Pojavljajo se tako pri enterobakterijah kot tudi pri nefermentativnih gramnegativnih bacilih. Izražajo se lahko konstitutivno, kot npr. kromosomske karbapenemaze iz skupine B (metalobetalaktamaze), ki jih srečamo pri *Stenotrophomonas (S.) maltophilia*, lahko pa so pridobljene, plazmidno ali kromosomsko kodirane *(6)*. Karbapenemaze so pri enterobakterijah in gramnegativnih nefermentativnih bacilih opisali že ob odkritju karbapenemskih antibiotikov. Betalaktamaze razvrščamo glede na strukturno funkcionalne (klasifikacija Bush-Jacoby) in molekularne značilnosti (klasifikacija po Amblerju) v štiri velike skupine. Karbapenemaze spadajo v skupine A, B in D. Pojavljajo se pri različnih bakterijah. Uvrščamo jih v skupino serinskih proteaz iz razreda 2 (karbapenemaze skupine A in D) in v skupino metalobetalaktamaz iz razreda 3 (karbapenemze skupine B) *(7, 8)*. Problematične so predvsem karbapenemaze z genskim zapisom na plazmidih in drugih prenosljivih elementih, saj se ti geni lahko prenašajo tudi na druge bakterije, kar omogoča hitrejše in učinkovitejše širjenje odpornosti. Karbapenemaze skupine B se pojavljajo pri *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* in enterobakterijah. Aktivnost teh encimov je odvisna od prisotnosti divalentnih kationov, kot sta cink ali kadmij, zato snovi, ki kelirajo kovine, kot sta etilen-diamin-tetraocetna kislina (ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA) ali dipikolinična kislina, zavirajo njihovo delovanje. Ker encimi za svoje delovanje potrebujejo kovinske ione, se imenujejo tudi metalobetalaktamaze. Spekter aktivnosti je širok, poleg karbapenemov razgrajujejo cefalosporine in peniciline, ne razgrajujejo pa aztreonama. Odpornost proti aztreonamu se pojavi, če je pridružen še drug rezistenčni mehanizem *(8)*. Skupino metalobetalaktamaz so opisali že v osemdesetih letih, opisani so bili posamezni, predvsem kromosomsko kodirani encimi pri *S. maltophilia* in *Bacillus cereus (9)*. Med metalobetalaktamazami izstopajo prenosljive plazmidno kodirane metalobetalaktamaze, kot so (angl. *Verona integron-encoded metallo-lactamase*), (angl. *active on imipenem*, IMP) in (angl. *New Delhi metallo-beta-lactamase-1*), ki imajo veliko zmožnost za širjenje na druge bakterije, ter (angl. *German imipenemase*), (angl. *Seoul imipenemase*) in (angl. *Sao Paulo metallo-beta-lactamase*) z omejeno zmožnostjo za širjenje na druge bakterije *(8, 9)*.

MATERIALI IN METODE

Bolniki

Analizirali smo dokumentacijo bolnikov iz Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana, pri katerih smo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo osamili *Pseudomonas aeruginosa*-VIM (PA-VIM). Predvsem smo beležili gibanje bolnikov, osnovne bolezni in antibiotično zdravljenje do prve izolacije PA-VIM.

Mikrobiološka diagnostika

Testiranje občutljivosti za antibiotike

Občutljivost izolatov za antibiotike smo določili na Mueller-Hinton agarju z disk difuzijsko metodo, po potrebi pa smo za določene antibiotike določili minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) z gradient-difuzijsko metodo (Etest, bioMerieux, Francija). Rezultate smo interpretirali v skladu z veljavnim standardom *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) *(10)*.

Ugotavljanje prisotnosti karbapenemaz

Na prisotnost karbapenemaze smo posumili pri izolatih *P. aeruginosa*, ki so bili odporni proti karbapenemom ob sočasni zmanjšani občutljivosti za druge testirane betalaktamske antibiotike. Od potrditvenih fenotipskih testov smo izvajali test z inhibicijo karbapenemazne aktivnosti z inhibitorji karbapenemazne aktivnosti kombiniranih testnih tablet (*Rosco Confirm ID Carbapenemase/ Metallo-β-Lactamase confirmative identifica-*

tion Pack, Rosco Diagnostica, Danska), od septembra 2012 pa uporabljamo tudi test CarbaNP, ki temelji na ekstrakciji encima iz celic in detekciji spremembe pH, če pride do hidrolize imipenema zaradi karbapenemazne aktivnosti *(11)*.

Verižna reakcija s polimerazo za metalobetalaktamaze

Dokončno smo potrdili prisotnost karbapenemaze z dokazom gena, ki ta encim kodira s pomnoževanjem poznanih genov za karbapenemaze z verižno reakcijo s polimerazo za VIM, IMP in NDM *(8, 12, 13)*.

Določanje nukleotidnega zaporedja gena *bla*$_{VIM}$

Pri predstavnikih posameznih klonov PA-VIM, določenih z gelsko elektroforezo v pulznem polju (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE), smo določili nukleotidno zaporedje gena *bla*$_{VIM}$-a, ki smo ga primerjali z internetno dostopno bazo Nacionalnega centa za biotehnološke informacije (angl. *National Center for Biotechnology Information, Basic Local Alignment Search Tool*, NCBI BLAST).

Presejalno testiranje bolnikov

Ustrezni vzorci za presejalno testiranje za psevdomonade so vzorci dihal in/ali feces. Vzorce smo nacepili na chromID ESBL-agar (bioMerieux, Francija) in MacConkey agar, na katerega smo položili karbapenemska diska (imipenem in meropenem), in v tekoče bogatitveno gojišče *(14, 15)*. Gojišča smo inkubirali aerobno preko noči pri 35 °C, bogatitveno gojišče smo precepili na MacConkey agar, na katerega smo položili karbapenemske diske. Kolonije, sumljive za *Pseudomonas spp.*, ki so porasle znotraj inhibicijske cone okrog karbapenemskega diska, smo identificirali in določili občutljivost za antibiotike.

Testiranje okoljskih virov

Testiranje neživega okolja je bilo ob pojavu PA-VIM opravljeno s krajšim časovnim zamikom na Kiničnem oddelku (KO) za hematologijo. Vzorčili smo predvsem okolico vodnih virov: izlivke, odtoke, površine, umivalnike z brisi in/ali odtisnimi ploščicami - angl. *replicate organism detection and counting* (RODAC), polnjenimi s krvnim agarjem.

REZULTATI

V obdobju od januarja 2011 do avgusta 2013 je bil PA-VIM izoliran iz 30 kužnin pri 24 bolnikih. Pri petih bolnikih (21 %) smo PA-VIM osamili iz hemokultur, pri sedmih (30 %) iz urina (pri eni osebi dvakrat), pri štirih (16,6 %) iz spodnjih dihal (aspirat traheje ali bronhoalveolarna lavaža), pri enem (4 %) smo ga osamili iz centralnega venskega katetra. Pri 11 bolnikih (46 %) pa je bil PA-VIM izoliran v 12 nadzornih kužninah (en bolnik je imel dve nadzorni kužnini). Štiri osebe so imele po dve kužnini in ena tri. Povprečna starost teh bolnikov je bila 55,7 let, delež moških je bil 62,5 % (15). Bolniki so se nahajali na različnih oddelkih UKC Ljubljana. Vzorci, iz katerih smo osamili VIM-PA, so bili poslani iz sedmih oddelkov, med njimi trije oddelki izstopajo z večjim številom. Najpogosteje je bil PA-VIM najden pri hematoloških bolnikih, in sicer pri 11 bolnikih, ki so bili v večini zdravljeni na KO za hematologijo in so imeli diagnozo terminalne hematološke bolezni. Štirje hematološki bolniki (trije premeščeni iz KO za hematologijo in eden iz Onkološkega inštituta) so bili zaradi življenjske ogroženosti zdravljeni tudi v Respiracijskem centru Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja (RC KIBVS), ki je tudi eden od virov PA-VIM. Dodatni štirje nehematološki bolniki so bili nameščeni v RC KIBVS, od tega trije sočasno. Tretji oddelek z večjim številom izolatov PA-VIM je bil Klinični oddelek za kardiovaskularno kirurgijo, kjer je bil PA-VIM izoliran pri štirih sočasno zdravljenih bolnikih. Le po en primer so zabeležili na intenzivni terapiji Nevrološke klinike, kjer se je zdravila bolnica z Wegenerjevo granulomatozo in na pediatrični intenzivni terapiji, PA-VIM je bil izoliran pri nekajmesečnem dojenčku, ki je bil premeščen iz UKC Maribor. Dva primera sta bila v Centru za intenzivno interno medicino, vendar je bil eden od njiju nedavno premeščen iz Respiracijskega centra. Bolnik iz Kliničnega oddelka za nevrokirurgijo je imel četrti dan po sprejemu iz hemokulture izoliran PA-VIM, vendar je bil pred tem zaradi subduralnega hematoma v zdravstveni oskrbi na Malti (tabela 1).

Tabela 1. *Opisi bolnikov, pri katerih je bil izoliran PA-VIM. PA-VIM – Pseudomonas aeruginosa VIM (Verona integron–encoded metallo-β-lactamase), M – moški spol, Ž – ženski spol, HK – hemokulture, BAL – bronhoalveolarna lavaža, CVK – centralni venski kateter, UKC – Univerzitetni klinični center, GVHD – bolezen presadka proti gostitelju (angl. graft-versus-host disease).*

Oseba	Starost ob jemanju kužnine	Spol	Število hospitalizacij	Izolat PA-VIM	Trajanje obravnave do osamitve izolata	Diagnoza	Predhodno zdravljenje s karbapenemi ali cefalosporini	Izhod
1	55	M	predhodna hospitalizacija na Malti	HK	4 dni	subduralni hematom	ni podatka	preživel
2	79	Ž	4 x	HK	47 dni	plazmocitom	meropenem, cefepim	umrl
3	47	M	3 x	BAL	38 dni	refraktarna citopenija, alogena presaditev krvotvornih matičnih celic	meropenem	umrl
4	21	Ž	predhodna hospitalizacija v UKC Maribor	HK	? + 27 dni	akutna promielocitna levkemija	meropenem	preživel
5	62	Ž	5 x	HK	57 dni	diseminirani plazmocitom	ni podatka	umrl
6	30	M	premeščen iz Splošne bolnišnice Ptuj	urin	? + 10 dni	*Legionella* pljučnica	drugi antibiotiki	preživel
7	53	M	premeščen iz Onkološkega inštituta	nadzorna kužnina	? + 40 dni	Ne-Hodgkinov limfom, *Varicella zoster* virus encefalitis	imipenem, cefepim	umrl
8	65	M	1 x	nadzorna kužnina	14 dni	akutna promielocitna levkemija	meropenem	umrl
9	61	Ž	4 x drugi oddelki, 6 x hematologija	urin in nadzorna kužnina	? + 71 dni	limfom	meropenem	Umrl
10	60	M	1x	2 x nadzorna kužnina	15 dni	akutna mieloična levkemija, črevesna GVHD	meropenem, ceftazidim	umrl
11	64	Ž	1 x	urin, CVK in nadzorna kužnina	29 dni	akutna mieloična levkemija, rezistentna	meropenem	Umrl
12	49	M	1 x	HK	40 dni	akutna mieloična levkemija	meropenem	Umrl
13	64	Ž	1 x	urin	23 dni	Wegenerjeva granulomatoza, krvavitev v trebušno votlino	ni podatka	Umrl

Oseba	Starost ob jemanju kužnine	Spol	Število hospitalizacij	Izolat PA-VIM	Trajanje obravnave do osamitve izolata	Diagnoza	Predhodno zdravljenje s karbapenemi ali cefalosporini	Izhod
14	0	Ž	premeščena iz UKC MB + 4 x	nadzorna kužnina	? + 7 dni	ni podatka	ni podatka	ni podatka
15	59	Ž	9 x	2 x urin	109 dni	mielodisplastični sindrom, presaditev krvotvornih matičnih celic, GVHD	meropenem, imipenem	Umrl
16	58	M	2 x	urin in aspirat traheje	71 dni	disekcija aorte	ni podatka	preživel
17	55	M	3 x	nadzorna kužnina	23 dni	difuzni diseminirani plazmocitom	meropenem	umrl
18	81	M	4 x	urin	61 dni	aortna stenoza, sekundarni zastoj	imipenem (nepopolni podatki)	preživel
19	52	M	2 x	nadzorna kužnina	27 dni	multipla skleroza, pljučnica	imipenem (nepopolni podatki)	umrl
20	59	Ž	vsaj 3 x	nadzorna kužnina	26 dni	akutna mieloična levkemija, alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic	meropenem	preživel
21	57	M	4 x	aspirat traheje	81 dni	spondilodiscitis	imipenem	umrl
22	47	M	vsaj 2 x	nadzorna kužnina	52 dni	ruptura anevrizme abdominalne aorte, ileus tankega črevesja	meropenem	umrl
23	81	M	3 x	aspirat traheje	179 dni	disekcija torako-abdominalne anevrizme	meropenem	Preživel
24	79	M	2 x	nadzorna kužnina	30	sepsa	drugi antibiotiki	Preživel

Našli smo tri prevladujoče PFGE-tipe. Na KO za hematologijo prevladujoči klon poseduje karbapenemazo VIM-1. Drugi, manjši klon najdemo pri petih bolnikih na KO za hematologijo, poleg tega pa še pri treh bolnikih v RC KIBVS in pri dveh bolnikih na KO za kardiovaskularno kirurgijo ter enem bolniku iz intenzivne enote na Nevrološki kliniki. Tretji prevladujoči klon najdemo na KIBVS in KO za kardiovaskularno kirurgijo

in poseduje karbapenemazo VIM-2. Genotipizacija s PFGE je pokazala, da so izolati preostalih bolnikov sporadični, vključno z izolatom bolnika, ki je bil predhodno zdravljen v tujini.

Le trije bolniki so bili ves čas zdravljeni le na enem oddelku, vsi ostali so bili vsaj enkrat premeščeni znotraj UKC Ljubljana ali v druge bolnišnice po Sloveniji. Od skupno 24 bolnikov je bilo 11 bolnikov ob prvem odvzemu pozitivne kužnine zdravljenih v enoti intenzivne terapije, dva bolnika pa sta intenzivno zdravljenje potrebovala kasneje v poteku zdravljenja. Ostali so bili hospitalizirani na navadnih oddelkih. V večini primerov je šlo za kritično bolne ali terminalno bolne bolnike in od 23, za katere imamo podatke, jih je 15 umrlo. Iz kliničnih podatkov ni bilo možno sklepati, v kakšni meri je okužba s PA-VIM prispevala k smrti bolnika. Pred odvzemom izolata PA-VIM za sedem bolnikov nimamo popolnih podatkov o jemanju antibiotične terapije, pri ostalih 17 pa le dva pred tem nista prejemala karbapanema oz. cefalosporina s protipsevdomonasnim delovanjem. Prav tako zaradi nedostopnosti dokumentacije nimamo podatkov za pet bolnikov o trajanju obravnave do pozitivnega izolata, pri ostalih je obravnava povprečno trajala skoraj 49 dni. Osem jih je bilo v bolnišnici manj kot 30 dni, najmanj (štiri dni) bolnik, ki je bil predhodno obravnavan na Malti. Noben od okoljskih vzorcev ni bil pozitiven na PA-VIM.

Opisi oddelkov z največ izolati

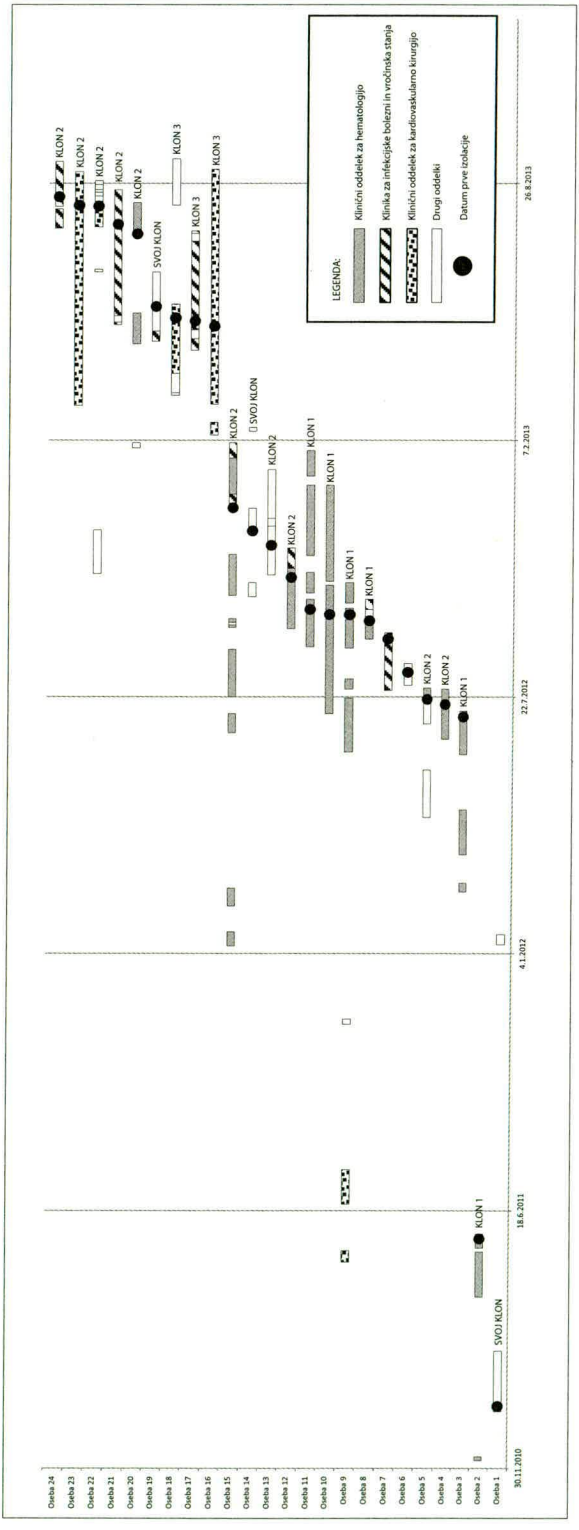
Na KO za hematologijo je skupno 38 postelj, od tega dve sobi po osem postelj, dve sobi s tremi posteljami, sedem sob z dvema posteljema in dve sobi z eno posteljo. Od obstoječih sob so štiri dvoposteljne in ena enoposteljna soba namenjene programu presaditve krvotvornih matičnih celic. Troposteljne sobe so namenjene zdravljenju akutnih mieloičnih levkemij. Obe veliki sobi sta namenjeni zdravljenju bolnikov z ostalimi krvnimi boleznimi, vendar je zaradi pomanjkanja postelj v manjših sobah v povprečju vsaj polovica postelj zasedenih z bolniki z akutnimi levkemijami s hudo nevtropenijo. Pri velikih sobah osem bolnikov uporablja skupne sanitarije. V sobah ni laminarnega zračnega toka in nadtlaka. Možnosti za izolacijo bolnikov ne obstajajo. Zaradi narave limfoproliferativnih bolezni in akutnih levkemij je potrebno redno ciklično zdravljenje, ne glede na kolonizacijo bolnika z rezistentnimi bakterijami.

V RC KIBVS je deset postelj, ki so namenjene bolnikom za intenzivno terapijo. Štiri sobe so samice, ki so namenjene izolaciji bolnikov, dve sobi pa sta troposteljni. V osrednjem prostoru je hodnik z delovnimi površinami, ki simetrično prostor deli na pol. Bolniki, ki se zdravijo na Kliničnem oddelku za kardiovaskularno kirurgijo in potrebujejo intenzivno terapijo, so zdravljeni na treh različnih mestih po UKC Ljubljana, in sicer v prvem, drugem in sedmem nadstropju. Premestitve med temi oddelki so pogoste.

RAZPRAVA

PA-VIM se v daljšem časovnem obdobju pojavlja na različnih oddelkih UKC Ljubljana. Od kdaj natančno se pojavljajo karbapenemaze pri *P. aeruginosa* v našem okolju, ni znano. Prisotnost karbapenemaz pri enterobakterijah v Sloveniji sicer ugotavljamo od druge polovice 2010, priporočil za ugotavljanje prisotnosti karbapenemaz pri nefermentativnih po Gramu negativnih bacilih ni *(16)*. Prve primere smo odkrili pri izolatu *P. aeruginosa* iz hemokulture z značilnim rezistotipom, pri katerem smo opažali odpornost proti večini betalaktamskih antibiotikov z izjemo aztreonama, kar je nakazovalo prisotnost metalobetalaktamaze. Od odkritja PA-VIM v UKC Ljubljana smo na tovrstne izolate pozornejši.

Da bi opredelili obseg problema, smo še retrospektivno analizirali izolate *P. aeruginosa* iz hemokultur za zadnja tri leta, pri katerih smo ugotavljali zmanjšano občutljivost za betalaktamske antibiotike. Našli smo tri prevladujoče PFGE-tipe. Na KO za hematologijo smo našli dva klona, en PFGE-tip je omejen na oddelek in smo ga našli pri 6 bolnikih, drugi, manjši klon pa smo našli pri petih bolnikih na KO za hematologijo, poleg tega pa še pri treh bolnikih v RC KIBVS, pri dveh bolnikih na KO za kardiovaskularno kirurgijo ter enem bolniku iz intenzivne enote na Nevrološki kliniki. Ena izmed bol-



Slika 1. *Gibanje bolnikov, pri katerih je bil izoliran Pseudomonas aeruginosa VIM (Verona integron–encoded metallo-β-lactamase).*

nic s tem PFGE-klonom je bila zdravljena na KO za hematologijo in RC KIBVS, kar bi lahko pojasnilo prenos tega klona med oddelkoma. Povezava s KO za kardiovaskularno kirurgijo in intenzivno enoto na Nevrološki kliniki ni razjasnjena. Tretji prevladujoči klon najdemo na KIBVS in KO za kardiovaskularno kirurgijo.

Genotipizacija s PFGE je pokazala, da so izolati preostalih bolnikov sporadični. Tisti bolniki, med katerimi ni jasne povezave, njihovi izolati pa pripadajo istemu klonu, bi lahko bili povezani preko neodkritega koloniziranega bolnika, saj kolonizacije s PA-VIM oziroma s proti karbapenemom odpornimi *Pseudomonas spp.* večinoma nismo usmerjeno iskali. Tak bolnik bi bil lahko zdravljen na dveh intenzivnih oddelkih, saj so premestitive med temi oddelki pogoste. Med seboj so se bolniki lahko križali tudi na diagnostičnih preiskavah (npr. rentgensko slikanje) ali invazivnih posegih izven lečečega oddelka, vendar je ta način prenosa manj verjeten. Glede na zbrane podatke so izolati PA-VIM pogostejši pri hematoloških bolnikih in pri bolnikih v intenzivni terapiji na različnih oddelkih. Ti so prejemali več različnih antibiotikov, vključno s karbapenemi. Vir in načini prenosa niso znani, znano pa je, da so kolonizirani ali okuženi bolniki lahko pomemben rezervoar in vir prenosa. V enem primeru imamo podatek, da je prišlo do vnosa PA-VIM iz tujine, vendar ta izolat pripada samostojnemu, sporadičnemu PFGE-tipu. Pri bolnikih, pri katerih je bil PA-VIM odkrit med zdravljenjem v bolnišnici, so bili uvedeni ukrepi kontaktne izolacije, povečan nadzor nad higieno rok in okoljsko čiščenje. V sklopu iskanja vira okužbe so bili odvzeti tudi okoljski vzorci, ki so bili negativni. To okoljskega vira seveda ne izključuje, saj lahko glede na sorodnost PA-VIM-izolatov na hematološkem oddelku v daljšem časovnem obdobju sklepamo, da obstaja do sedaj še neodkrit okoljski vir. Leta 2011 je bil v UKC Ljubljana opisan izbruh in tudi jasni prenosi MDR P. *aeruginosa*, ki pa ni bil nosilec gena za karbapenemazo, kjer prav tako nismo našli morebitnega okoljskega vira *(17)*. Kot že opisano, se rezistenca na betalaktame lahko pridobi na več različnih načinov. Kateri od mehanizmov je povzročil rezistenco na betalaktame, je morda klinično manj pomembno, vsekakor pa je pomembno z epidemiološkega vidika.

Ne glede na mehanizem je v končni fazi pri teh bolnikih problem izbire antibiotične terapije. Antibiotično zdravljenje okužb, ki jih povzroča PA-VIM, je zapleteno. Izbira učinkovitih antibiotikov je majhna. Aztreonam je lahko učinkovit proti sevom, ki imajo nizek MIK za aztreonam, vendar o tem ni zanesljivih kliničnih dokazov. Ostaja tudi vprašanje, ali lahko uporabimo karbapeneme pri tistih sevih, ki imajo MIK še v območjih občutljivosti. Predklinični podatki kažejo na to možnost, randomiziranih kliničnih raziskav pa ni. Sporadični klinični podatki kažejo tako pozitivne kot negativne rezultate pri zdravljenju PA-VIM *(18)*. Podatki iz Grčije kažejo, da je monoterapija s karbapenemom enako neučinkovita kot zdravljenje z antibiotiki, na katere bakterija ni občutljiva, kombinacija karbapenema z drugim *in vitro* aktivnim zdravilom (npr. amikacin ali kolistin) pa je bila povezana z bistveno nižjo smrtnostjo. Jasnih in dokončnih priporočil za učinkovito zdravljenje okužb, ki jih povzroča PA-VIM, ni možno podati *(19)*.

ZAKLJUČKI

Metalobetalaktamaze se pri *P. aeruginosa* v Sloveniji pojavljajo relativno redko, zaznali smo jih šele v zadnjih letih. Številne države poročajo o bolnišničnih izbruhih *P. aeruginosa* s karbapenemazami. Tovrstni izolati so običajno odporni proti večini betalaktamskih antibiotikov, zato imamo lahko precejšnje težave pri izbiri ustreznega antibiotika za zdravljenje okužb.

Pomembno je zgodnje odkrivanje okužbe oz. kolonizacije s *P. aeruginosa*, ki izloča metalobetalaktamazo, zato je pri bolnikih na oddelkih, kjer je znano, da se takšni izolati pojavljajo, treba odvzeti ustrezne kužnine. Kadar naročamo nadzorne kužnine, je treba naročiti ustrezno preiskavo, in sicer, da iščemo proti karbapenemom odporne *P. aeruginosa*. Hkrati pa je pomembno, da se dosledno upošteva navodila za preprečevanje širjenja večkratno odpornih bakterij. Prevelika poraba karbapenemov spodbuja širjenje odpornih klonov. Kljub temu da okoljskega vira nismo odkrili, je nanj treba

misliti in zmanjšati izpostavljanje bolnikov vodnim aerosolom. Nujno je ustrezno vzdrževanje izlivk, tušev, umivalnikov in odtokov. Bolniško sobo, v kateri je bil bolnik, koloniziran z odpornim sevom, pa generalno očistimo.

LITERATURA

1. Pier GB, Ramphal R. Pseudomonas aeruginosa. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practise of infectious disease. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingston Elsevier; 2010. p. 2835–60.
2. Meletis G, Vavatsi N, Exindari M, et al. Accumulation of carbapenem resistance mechanisms in VIM-2-producing Pseudomonas aeruginosa under selective pressure. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. V tisku 2013.
3. Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. J Antimicrob Chemother. 2001; 47 (3): 247–50.
4. Van der Bij AK, Van der Zwan D, Peirano G, et al. Metallo-β-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa in the Netherlands: the nationwide emergence of a single sequence type. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (9): E369–72.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [internet]. Stockholm, Sweden: ECDC; 2011 [citirano 2013 Oct 22]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_data.pdf.pdf
6. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 (3): 969–76.
7. Rice LB, Bonomo RA. Mechanisms of resistence to antibacterial agents. In: Murray PR, ed. Manual of clinical microbiology. 10th ed. Washington: ASM Press; 2011. p.1082–114.
8. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007; 20 (3): 440–58.
9. Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. Curr Opin Infect Dis. 2008; 21 (4): 367–71.
10. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. M100-S23. Vol. 31 No. 1. Wayne: CLSI; Jan 2013.
11. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in Enterobacteriaceae and Pseudomonas spp. by using a biochemical test. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56 (12): 6437–40.
12. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-β-lactamases. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 59 (2): 321–22.
13. Nordmann P, Poirel L, Carrër A, et al. How To Detect NDM-1 Producers. J Clin Microbiol. 2010; 49 (2): 718–21.
14. Lolans K, Calvert K, Won S, et al. Direct ertapenem disk screening method for identification of KPC-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in surveillance swab specimens. J Clin Microbiol. 2010; 48 (3): 836–41.
15. Landman D, Salvani JK, Bratu S, et al. Evaluation of techniques for detection of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in stool surveillance cultures. J Clin Microbiol. 2005; 43 (11): 5639–41.
16. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement update. M100-S20-U. Wayne: CLSI; Jun 2010.
17. Vidmar D, Pirs M, Cerar T, et al. Spread of extremely drug resistant Pseudomonas aeruginosa in an intensive care unit in a tertiary hospital. Poster presentation. Annual Congress of European Society of Clinical Microbiology and Infectology (ESCMID); Apr 27–30; Berlin, Germany.
18. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-β-lactamases: a last frontier for β-lactams? Lancet Infect Dis. 2011; 11 (5): 381–93.
19. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. Clin Microbiol Infect. 2010; 16 (2): 102–11.

Mateja Pirš[1], Tjaša Cerar Kišek[2], Mateja Logar[3], Tatjana Mrvič[4], Katja Seme[5], Manica Mueller - Premru[6], Veronika Križan Hergouth[7], Nataša Švent - Kučina[8], Tanja Štravs[9], Majda Al Nawas[10], Iztok Štrumbelj[11], Helena Ribič[12], Tatjana Harlander[13], Barbara Zdolšek[14], Slavica Lorenčič Robnik[15], Viktorija Tomič[16], Martina Kavčič[17], Tomislav Mirković[18], Tatjana Lejko Zupanc[19]

Karbapenemaze pri *Acinetobacter baumannii* – izbruh v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in prenosi v druge bolnišnice

Carbapenemases in Acinetobacter baumannii – Outbreak in University Medical Centre Ljubljana and Transfer to Other Hospitals

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: proti karbapenemom odporen *Acinetobacter baumannii*, ukrepi za zamejitev izbruha, nadzorne kužnine, osrednjeslovenska regija

IZHODIŠČA. *Acinetobacter baumannii* je pomemben porajajoč bolnišnični patogen, ki najpogosteje povzroča okužbe dihal in ran. Pogosto je težko opredeliti, ali gre za okužbo ali kolonizacijo. Največji problem pri *A. baumannii* niso njegovi virulentni dejavniki, temveč njegova sposobnost pridobivanja odpornosti proti številnim antibiotikom. Namen prispevka je prikazati potek izbruha s proti karbapenemom odpornim *Acinetobacter baumannii* (angl. *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*, CRA) v osrednjeslovenski regiji, uspešnost ukrepov za zamejitev izbruha in ugotoviti, ali je prišlo do širjenja v druge bolnišnice po Sloveniji. METODE. Analizirali smo pojavljanje CRA v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letih 2010–2013 ter vrsto in uspešnost ukrepov za zamejitev izbruha. Pri izolatih CRA iz kliničnih ali nadzornih kužnin bolnikov smo iskali prisotnost karbapenemaz in ugotavljali sorodnost bakterijskih sevov s pomočjo molekularnogenetske analize. REZULTATI. Štiriindvajset mesecev trajajoči izbruh CRA v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana

[1] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; mateja.pirs@mf.uni-lj.si

[2] Dr. Tjaša Cerar Kišek, dipl. univ. mikrob., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[4] Tatjana Mrvič, dr. med., Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[5] Prof. dr. Katja Seme, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[6] Izr. prof. dr. Manica Mueller Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[7] Asist. mag. Veronika Križan Hergouth, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[8] Asist. Nataša Švent - Kučina, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[9] Tanja Štravs, Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[10] Majda Al Nawas, Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[11] Mag. Iztok Štrumbelj, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota
[12] Helena Ribič, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj
[13] Tatjana Harlander, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, Med vrti 5, 8000 Novo mesto
[14] Barbara Zdolšek, dr. med., Oddelek za mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje
[15] Slavica Lorenčič Robnik, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor
[16] Doc. dr. Viktorija Tomič, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik
[17] Martina Kavčič, dr. med., Laboratorij za medicinsko mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Koper, Verdijeva ulica 11, 6000 Koper
[18] Doc. dr. Tomislav Mirković, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
[19] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

je potekal v štirih fazah. Kolonizacija ali okužba s CRA je bila ugotovljena pri skupno 207 bolnikih. Pri 141 bolnikih (64,9 %) je bil najprej odkrit v kliničnih kužninah (predvsem v vzorcih spodnjih dihal ali ran), pri 76 (35,1 %) pa v nadzornih kužninah. Pri 39 bolnikih (18,1 %) je bil odkrit samo v nadzornih kužninah. CRA je bil najpogosteje izoliran iz vzorcev spodnjih dihal (124 bolnikov, 66,7 %) in ran (69 bolnikov, 37,1 %), pri 14 bolnikih (7,5 %) je prišlo do invazivne okužbe. V bolnišnici smo opažali nekaj večjih epidemičnih klonov s karbapenemazo OXA-40 ali OXA-23 ter sporadične izolate CRA z istimi karbapenemazami. Prvi izolati CRA iz kliničnih kužnin so bili leta 2011 v 84,3 % občutljivi za ampicilin s sulbaktamom in v 100 % za kolistin, leta 2012 pa je bilo za ampicilin s sulbaktamom občutljivih samo še 41,1 % prvih izolatov iz kliničnih kužnin, za kolistin pa 98,4 %. ZAKLJUČKI. Ukrepi za zamejitev izbruha so pripomogli k prehodnemu znižanju pojavnosti CRA, kljub temu pa izbruha nismo uspeli povsem obvladati. Rezervoar CRA v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana ostaja, zato je pomembno, da na prizadetih oddelkih dosledno upoštevajo ukrepe za zamejitev izbruha. Ob premestitvah bolnikov je treba osebje drugega oddelka ali druge bolnišnice opozoriti, da je bolnik koloniziran s CRA in na veliko epidemično sposobnost širjenja v bolnišničnem okolju.

ABSTRACT

KEY WORDS: carbapenem resistant *A. baumannii,* infection control measures, surveillance samples, Central Slovenian region

BACKGROUNDS. *Acinetobacter baumannii* is an important emerging nosocomial pathogen, which is most frequently involved in respiratory or wound infections. Differentiation between colonization and true infection is often difficult, as *A. baumannii* are an opportunistic bacteria with low virulence potential. The main problem with *A. baumannii* is its propensity to accumulate mechanisms of antimicrobial resistance that lead to extreme drug resistance. The aim of our study was to describe a prolonged outbreak of carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRA) in the Central Slovenian region, the success of infection control measures and to determine whether these isolates have spread to other Slovenian hospitals. METHODS. We analysed the emergence of CRA in the University Medical Centre Ljubljana between 2010 and 2013. We have also analysed the success of infection control measures. Isolates of CRA were analysed for the presence of carbapenemase genes. A comparison CRA isolates was performed using molecular-genetic analysis. RESULTS. A prolonged, 24 months long, outbreak of CRA in UMCL developed in four phases. Colonisation and/or infection with

CRA were determined in 207 patients. In 141 patients (64.9%), CRA was first isolated from clinical samples (mainly lower respiratory tract and wound samples), in 76 patients (35.1%), it was isolated from surveillance samples. In 39 patients (18.1%), CRA was isolated only from surveillance samples. CRA was most frequently isolated from lower respiratory tract samples (124 patients; 66.7%) and wound samples (69 patients; 37.1%), 14 patients (7.5%) had bacteraemia. Several major predominant epidemic clones were noted harbouring OXA-40 or OXA-23 carbapenemase along with various sporadic isolates with the same carbapenemase genes. Primoisolates of CRA from clinical specimens in 2011 were susceptible to ampicillin with sulbactam in 84.3% and 100% susceptible to colistin. In 2012, only 41.1% of primoisolates from clinical specimens were susceptible to ampicillin with sulbactam and 98.4% susceptible to colistin. CONCLUSIONS. Infection control measures have contributed to only temporary decrease in CRA incidence, however the outbreak has not been brought under control. As the reservoir of CRA in UMCL remains, the affected wards must rigorously comply with infection control measures. When patients are transferred to other wards or hospitals, the personnel must be notified about CRA colonisation and/or infection. They must also be notified that CRA are multidrug resistant bacteria with high epidemic potential and propensity to cause hospital wide outbreaks.

UVOD

Bakterije iz rodu *Acinetobacter* so kratki, negibljivi, nefermentativni po Gramu negativni bacili ali kokobacili. Pogosto jih najdemo v naravi in bolnišničnem okolju, preživijo na vlažnih in suhih površinah, lahko so del normalne flore v sečilih, najdemo jih tudi v prehodni flori na koži. Bakterije *Acinetobacter* spp. pogosteje povzročajo kolonizacijo kot okužbo, najbolj patogena vrsta je *A. baumannii*, ki ni tipična okoljska bakterija. Zanesljivih podatkov o naravnem okolju *A. baumannii* ni. Bakterije *Acinetobacter* spp. lahko preživijo na površinah v okolju po več mesecev *(1, 2)*.

A. baumannii najpogosteje povzroča okužbe dihal (predvsem pri intubiranih bolnikih), ran, opeklin in sečil (predvsem pri bolnikih z urinskimi katetri), redkeje povzroči sepso. Glavni dejavniki tveganja za okužbo so invazivni posegi, kot so mehanska ventilacija, prisotnost žilnih katetrov in uporaba širokospektralnih antibiotikov. Pogosteje se pojavlja pri bolnikih po operativnih posegih in v enotah za intenzivno terapijo *(3, 4)*. Največji problem pri *A. baumannii* niso njegovi virulentni dejavniki, temveč njegova sposobnost hitrega pridobivanja različnih rezistenčnih determinant, katerih posledica je odpornost proti številnim antibiotikom, pogosto se srečujemo z večkratno ali ekstremno odpornimi izolati *(3, 5)*. Klinično najpomembnejša oblika odpornosti je odpornost proti betalaktamskim antibiotikom. *A. baumannii* ima intrinzično prisotno betalaktamazo ampC in karbapenemazo OXA-51 iz razreda D, ki se običajno slabo izraža. Lahko ima prisotne tudi betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended spectrum beta-lactamase*, ESBL), vendar je njihovo prisotnost zaradi intrinzično prisotne betalaktamaze ampC težko dokazati. Klinično najbolj problematična oblika odpornosti je nedvomno odpornost proti karbapenemom. Ta je lahko posledica pridobljenih karbapenemaz iz razreda D, kot so OXA-23, OXA-40 in OXA-58, in iz razreda B (VIM, IMP, NDM idr.), ki so lahko plazmidno ali kromosomsko kodirane. Odpornost proti karbapenemom je lahko tudi posledica zmanjšane prepustnosti zunanje membrane zaradi izgube ali spremembe porinov ali spremembe penicilin-vezavnih proteinov (PBP) *(6–8)*. Namen raziskave je prikazati potek izbruha, povzročenega s proti karbapenemom odpornim *A. baumannii* (angl. *carbapenem-resistant A. baumannii*, CRA) v osrednjeslovenski regiji, uspešnost ukrepov za zamejitev izbruha in ugotoviti, ali je prišlo do širjenja v druge bolnišnice po Sloveniji.

MATERIALI IN METODE

Bolnišnica

Do izbruha je prišlo v terciarni učni bolnišnici, v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL), ki ima 2178 postelj, od tega 191 postelj v različnih enotah intenzivnega zdravljenja.

Bolniki

Analizirali smo izolate CRA iz kliničnih ali nadzornih kužnin bolnikov iz UKCL, pri katerih smo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (IMI) v letih 2010–2013 osamili CRA.

Postopki v laboratoriju

A. baumannii smo identificirali z uporabo identifikacijskih metod, ki temeljijo na biokemičnih testih (Vitek®2, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francija ali BBL™ Crystal™, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, ZDA) ali masni spektrometriji MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Bremen, Nemčija). Občutljivost za antibiotike smo določili s standardizirano metodo z difuzijo v agarju z diski oz. z določitvijo minimalne inhibitorne koncentracije z gradient difuzijsko metodo, če je bilo to potrebno. Rezultate smo interpretirali po veljavnem ameriškemu standardu inštituta *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) *(9)*. Karbapenemaze smo opredelili z metodo verižne reakcije s polimerazo za najpogostejše karbapeneme razreda D, ki se pojavljajo pri *A. baumannii*, OXA-23, OXA-40 in OXA-58 *(10)*. Izbrane izolate smo genotipizirali z uporabo makrorestrikcijske analize kromosomske DNK z gelsko elektroforezo v pulzirajočem polju (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE) z encimom *Apa*I (Bio-Rad Laboratories, Inc, Hercules, Kalifornija, ZDA) in rezultate analizirali s pomočjo programske opreme BioNumerics, verzija 7 (Applied Maths NV, Sint-Martens-Latem, Belgija).

Nadzorne kužnine

Bolnikom, ki so bili v stiku z bolnikom, kolonizirani ali okuženim s CRA, in pri katerih CRA ni bil izoliran iz kliničnih kužnin, smo pred premestitvijo na drug oddelek ali v drugo sobo odvzeli nadzorne kužnine (bris rektuma, v določenih primerih tudi bris žrela). Za odkrivanje nosilstva CRA je sicer primeren tudi bris kože, predvsem pazduh *(11)*. Vzorce smo nacepili na agar chromID® ESBL (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francija) in MacConkeyjev agar, na katerega smo položili dva karbapenemska diska (imipenem in meropenem), in v tekoče bogatitveno gojišče TSB (angl. *tryptic soy broth*) *(12-14)*. Gojišča smo inkubirali aerobno preko noči pri 35 °C, bogatitveno gojišče smo precepili na MacConkey agar, na katerega smo položili karbapenemske diske. Kolonije, sumljive za *Acinetobacter* spp., ki so porasle znotraj inhibicijske cone okrog karbapenemskega diska, smo identificirali in določili občutljivost za antibiotike.

Ukrepi za obvladovanje izbruha: Na prizadetih oddelkih je Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb (SPOBO) opravila epidemiološko oceno stanja in nadzor nad izvajanjem postopkov, ki so ob pojavu odpornih bakterij predvideni po navodilih UKCL. Ocenjevali smo doslednost izolacijskih ukrepov in/ali uvedbo kohortne izolacije, doslednost in pravilnost uporabe osebnih zaščitnih varovalnih sredstev ter doslednost obveščanja oddelkov, kamor so bili bolniki premeščeni. Opravili smo nadzor nad izvajanjem postopkov zdravstvene nege in nad doslednostjo izvajanja higiene rok. Uveden je bil ukrep aktivnega iskanja dodatno koloniziranih bolnikov zlasti pri bolnikih, ki so bili v stiku s kolonizirani bolniki. V času največje pojavnosti kolonizacij z bakterijo *Acinetobacter* je bilo uvedeno redno tedensko mikrobiološko testiranje z jemanjem nadzornih kužnin za ugotavljanje nosilstva CRA. Opravili smo oglede oddelkov in rabe kritičnih medicinskih pripomočkov. Opravili smo dodatna izobraževanja in delavnice higiene rok za zdravstvene delavce. Aktivno smo iskali možen vir v okolju. Mesta vzorčenja iz okolja smo določili po predhodnem ogledu oddelkov. Izvedli smo

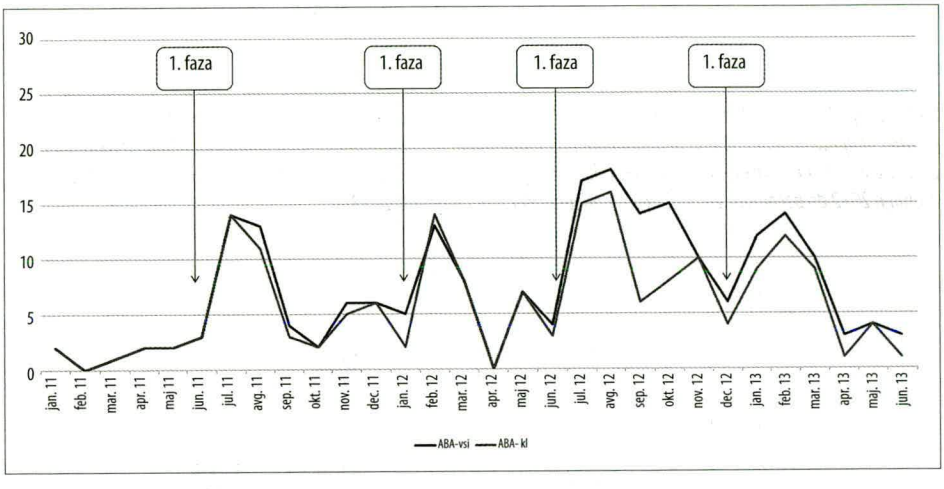
terminalno čiščenje bolniških sob z aparatom za dezinfekcijo z vodikovim peroksidom. Začasno smo zaprli en oddelek, ki je bil po zaprtju temeljito očiščen. Na tem oddelku je bila prepovedana uporaba terapevtske kadi, ki je ni bilo mogoče zanesljivo dezinficirati. Predvidena je bila zamenjava te kadi z ustrezno sodobno različico.

Vzorčenja okolja v bolnišnici

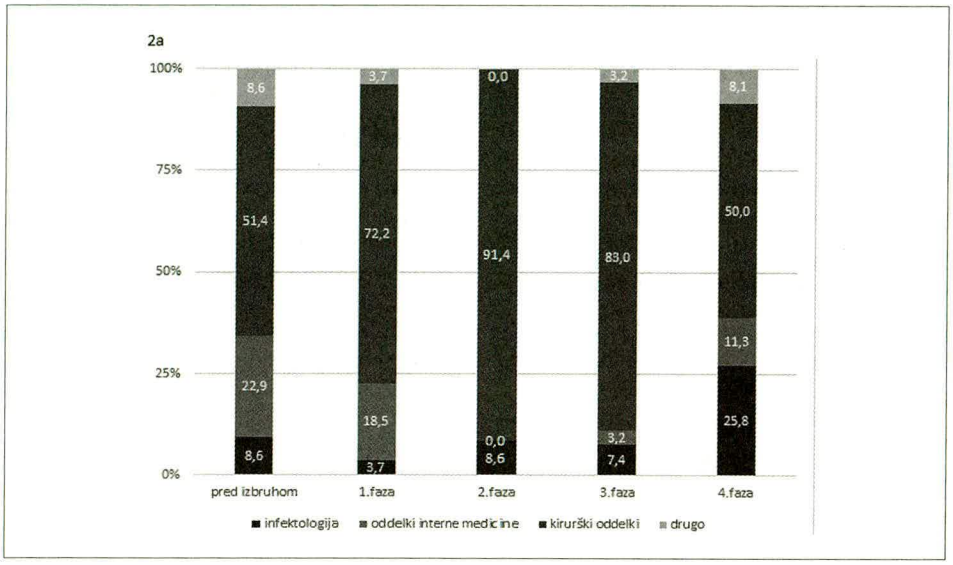
Na treh najbolj prizadetih oddelkih smo v prvi fazi izbruha izvedli vzorčenje površin za ugotavljanje kontaminacije s CRA. V ta namen smo odvzeli vzorce z brisi in/ali odtisnimi ploščicami, polnjenimi s krvnim agarjem (angl. *replicate organism detection and counting*, RODAC).

REZULTATI

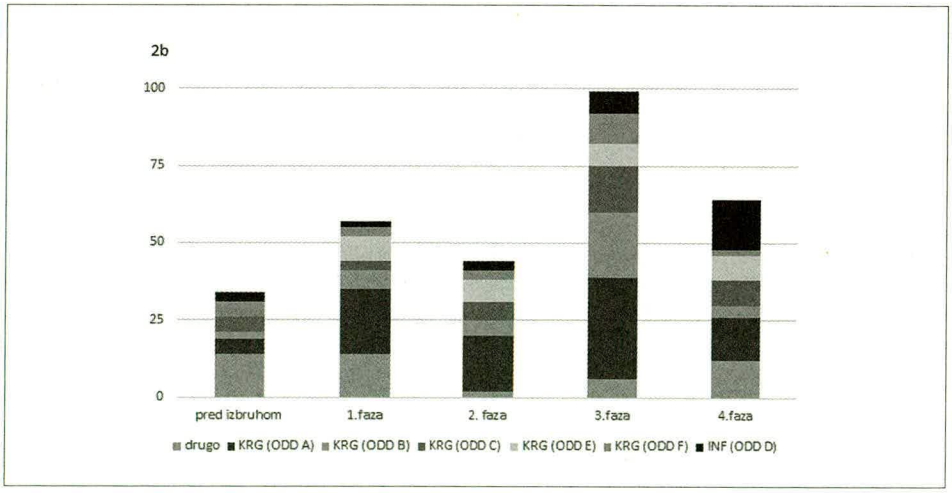
Štiriindvajset mesecev trajajoči izbruh CRA je potekal v štirih fazah, iz kliničnih kužnin smo CRA osamili pri 207 bolnikih (slika 1). Med izbruhom CRA je bilo na šestih oddelkih po več kot 10 bolnikov koloniziranih ali okuženih s CRA, tri četrtine bolnikov (172) je bilo obravnavanih na kirurških oddelkih (slika 2, slika 3). Bolnike z izolati CRA smo sicer našli na več kot 20 oddelkih.



Slika 1. *Novo odkriti primeri proti karbapenemom odpornih A. baumannii v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana od leta 2011 do junija 2013. ABA-vsi – izolati proti karbapenemom odpornih Acinetobacter baumannii iz kliničnih ali nadzornih kužnin, ABA-kl – izolati proti karbapenemom odpornih Acinetobacter baumannii iz kliničnih kužnin.*



Slika 2. *Pojavljanje proti karbapenemom odpornih Acinetobacter baumannii po večjih enotah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana od leta 2011 do prve polovice 2013, prikazano po fazah izbruha. Pred izbruhom – leto 2010 in prva polovica leta 2011, 1. faza – od julija 2011 do januarja 2012, 2. faza – od februarja 2012 do junija 2012, 3. faza – od julija 2012 do decembra 2012, 4. faza – od januarja 2013 do junija 2013.*



Slika 3. *Pojavljanje proti karbapenemom odpornih Acinetobacter baumannii po oddelkih Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana od leta 2011 do prve polovice 2013, prikazano po fazah izbruha. Pred izbruhom – leto 2010 in prva polovica leta 2011, 1. faza – od julija 2011 do januarja 2012, 2. faza – od februarja 2012 do junija 2012, 3. faza – od julija 2012 do decembra 2012, 4. faza – od januarja 2013 do junija 2013, KRG – kirurgija, INF – infektologija.*

Leta 2010 in v prvi polovici leta 2011 so se izolati CRA pojavljali sporadično. Skupno smo odporno bakterijo odkrili pri 31 bolnikih (20 leta 2010 in 11 v prvi polovici leta 2011), povprečno 1,7 bolnika na mesec. Izbruh se je začel julija 2011 (slika 1, slika 2, slika 3).

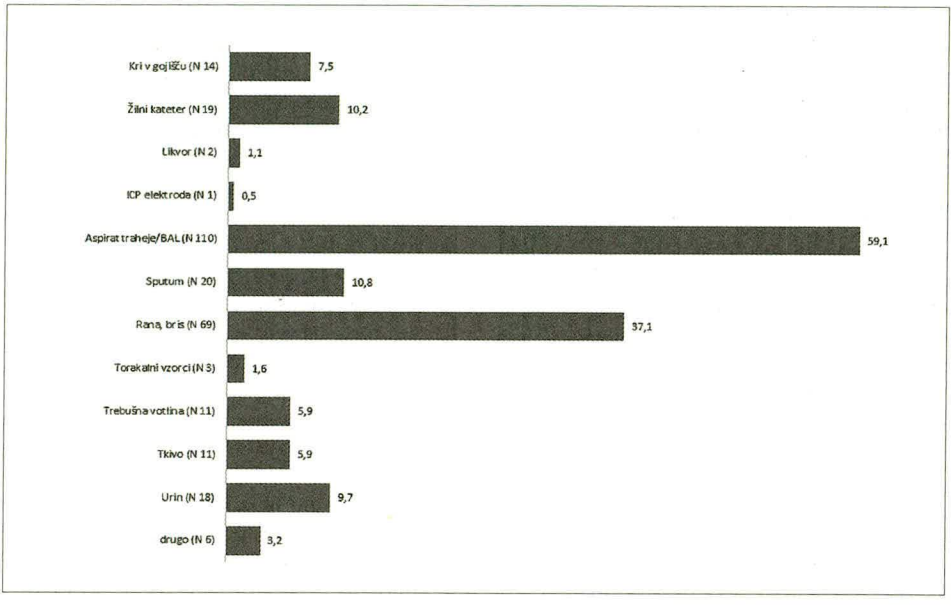
V prvi fazi izbruha je bil do konca leta 2011 CRA izoliran pri 51 bolnikih (49 jih je imelo CRA izoliran prvič), od tega iz kliničnih kužnin pri 45 bolnikih. Od začetne faze izbruha dalje je bil uveden stalen nadzor nad pojavnostjo CRA ob sodelovanju bakterioloških laboratorijev IMI in SPOBO. Na prizadetih oddelkih je SPOBO opravila epidemiološko oceno in izvedla zgoraj omenjene ukrepe. Na treh prizadetih oddelkih (dva kirurška - oddelka A in F ter en internistični - oddelek G) smo na medicinski opremi in mestih, ki se jih pogosto dotikamo z rokami, našli CRA. Ugotovili smo, da sta prevladovala dva klona PFGE, pri katerih smo ugotovili prisotnost karbapenemaze OXA-40. Izolate obeh prevladujočih klonov PFGE smo našli tako med kliničnimi izolati kot tudi med izolati iz okolja. Na enem izmed prizadetih oddelkov je bilo mogoče izvesti najbolj učinkovit ukrep - oddelek so prehodno zaprli ter temeljito očistili in dezinficirali. Na drugih prizadetih oddelkih zaprtje oddelka ni bilo mogoče, prizadete sobe so torej temeljito očistili, izvedli kohortno izolacijo in bolnike, ki so bili v stiku z bolniki s CRA, pred premestitvami presejalno testirali. Po intervenciji na dveh oddelkih je prišlo do pomembnega zmanjšanja pojavljanja, na oddelku, ki je bil prehodno zaprt, pa so CRA (in s tem tudi enega od takrat prevladujočih klonov PFGE) povsem odstranili.

Kljub ukrepom je CRA ostal prisoten na nekaterih oddelkih in februarja 2012 je prišlo do novega zagona ter s tem do druge faze izbruha (slika 1, slika 2, slika 3). V tej fazi izbruha smo ABA odkrili pri 35 bolnikih (32 jih je imelo CRA izoliran prvič), od tega iz kliničnih kužnin pri 33 bolnikih. Ponovno smo izvedli nekatere že omenjene ukrepe - zlasti izobraževanje, nadzor nad higieno rok in dosledno izvajanje izolacijskih postopkov. Izvedeno je bilo tudi izobraževanje o smotrni rabi antibiotikov in tudi izobraževanje o pomenu in nevarnostih, ki jih predstavlja CRA. Na ta način smo prehodno zmanjšali pojavljanje na nekaterih oddelkih. Kljub ukrepom je CRA ostal prisoten na nekaterih oddelkih.

Julija 2012 se je pričela tretja faza izbruha, v kateri se je poleg že prisotnih sevov CRA s karbapenemazo OXA-40 začelo naglo širjenje sevov CRA s karbapenemazo OXA-23. Prvi znani bolnik z znanim tovrstnim izolatom je bil predhodno hospitaliziran v bosanski bolnišnici. V tem času je bilo več premestitev iz bolnišnic v tujini, največ iz držav bivše Jugoslavije, kjer so bili hospitalizirani naši državljani, ki so doživeli prometne nesreče. V tem letnem obdobju je tudi kadrovska zasedba na oddelkih majhna in ne ustreza normativom. Ker je bil od prve faze izbruha dalje uveden stalen nadzor nad pojavnostjo odpornih sevov *Acinetobacter* spp., smo lahko ukrepali z dodatnim izobraževanjem in poostrenim nadzorom. Incidenca novo odkritih bolnikov s CRA se je ponovno prehodno znižala. V tej fazi izbruha smo ABA odkrili pri 84 bolnikih (80 jih je imelo CRA izoliran prvič), od tega iz kliničnih kužnin pri 62 bolnikih.

Januarja 2013 je prišlo do novega zagona (četrta faza izbruha), v tej fazi so bili prisotni tako CRA s karbapenemazo OXA-40 kot tudi CRA z OXA-23. Po ponovnem izvajanju zgoraj omenjenih ukrepov smo znižali incidenco na nekaterih oddelkih z manjšim porastom aprila 2013. Junija 2013 je bil CRA na novo izoliran pri treh bolnikih, od tega en iz kliničnih kužnin in dva iz nadzornih kužnin. V tej fazi izbruha smo ABA odkrili pri 51 bolnikih (46 jih je imelo CRA izoliran prvič), od tega iz kliničnih kužnin pri 39 bolnikih.

Skupno je bil CRA od leta 2011 do junija 2013 izoliran pri 218 bolnikih, od tega 11 pred začetkom izbruha, 207 pa od začetka izbruha dalje, oba prevladujoča klona PFGE iz prve faze izbruha smo sicer osamili pri posameznih bolnikih že pred začetkom izbruha. V kliničnih kužninah je bil odkrit pri 178 bolnikih. Pri 141 bolnikih (64,9 %) je bil najprej odkrit v kliničnih kužninah (predvsem v vzorcih spodnjih dihal ali ran), pri 76 (35,1 %) pa v nadzornih kužninah. Pri 39 bolnikih (18,1 %) je bil odkrit samo v nadzornih kužninah. CRA je bil najpogosteje izoliran iz vzorcev spodnjih dihal (124 bolnikov, 66,7 %) in ran (69 bolnikov, 37,1 %). Pri 14 bolnikih (7,5 %) je prišlo do invazivne okužbe (72,7 % vseh bakteriemij z *A. baumannii* od



Slika 4. *Klinične kužnine, iz katerih je bil izoliran proti karbapenemom odporen Acinetobacter baumannii, pri bolnikih iz Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v letih od 2011 do prve polovice leta 2013. Število bolnikov, pri katerih smo proti karbapenemom odporen A. baumannii osamili v posamezni kužnini, je napisano v oklepaju.*

leta 2011 do junija 2013). Pri dveh bolnikih smo CRA osamili iz likvorja (slika 4).

Prvi izolati CRA iz kliničnih kužnin so bili leta 2011 v 84,3 % občutljivi za ampicilin s sulbaktamom in v 100 % za kolistin, za aminoglikozide je bila občutljiva manj kot polovica izolatov (gentamicin 45,1 %, amikacin 41,2 %), za trimetoprim s sulfametoksazolom pa je bila občutljiva polovica (50 %). V prvi fazi izbruha se je zato na prizadetih oddelkih priporočila uporaba ampicilina s sulbaktamom v sklopu izkustvenega zdravljenja bolnišničnih okužb. Leta 2012 je bilo za ampicilin s sulbaktamom občutljivih samo še 41,1 % prvih izolatov iz kliničnih kužnin, za kolistin 98,4 % prvih izolatov, občutljivost za gentamicin je padla na 40 %, za amikacin pa na 20 %. Za trimetoprim s sulfametoksazolom je bilo občutljivih 41,9 % prvih izolatov.

Do izbruha CRA je prišlo v največji terciarni bolnišnici v državi. Ob premestitvah bolnikov iz UKCL v regionalne bolnišnice je prišlo tudi do vnosa CRA. Po nam dostopnih podatkih je tako prišlo do vnosa CRA ob premestitvi bolnikov v drugo bolnišnico v osrednjeslovenski regiji, bolnišnico v zasavski regiji, bolnišnico v savinjski regiji, dve bolnišnici v gorenjski regiji, terciarno bolnišnico v podravski regiji, bolnišnico v jugovzhodni Sloveniji in bolnišnico v obalno-kraški regiji. V najmanj treh regijah je verjetno prišlo tudi do omejenega lokalnega širjenja.

RAZPRAVA

Proti karbapenemom odporni izolati *A. baumannii* se pojavljajo po vsem svetu. V Evropi je leta 2009 delež CRA znašal 54,9 %. Višji je bil v Italiji, kjer so leta 2007 opažali 60-odstotno odpornost, v Grčiji pa kar 85-odstotni delež CRA. V Sloveniji je leta 2012 delež CRA znašal 16 % *(15-17)*. Sistematično zbranih podatkov o CRA v Evropi ni, saj se *A. baumannii* ne spremlja v projektu *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net). V Severni Ameriki je leta 2009 delež znašal 37,5 %, v Južni Ameriki pa 75,7 %. V Azijsko-pacifiški regiji so poročali celo o 79,4-odstotnem deležu CRA *(15, 18, 19)*. V zadnjih 10 letih so o bolnišničnih izbruhih CRA poročali iz številnih evropskih držav, med drugim iz Italije, Hrvaške,

Nemčije, Grčije, Velike Britanije, Belgije, Španije in Francije *(4, 16, 20-22)*. Opisanih je tudi več primerov vnosa CRA iz tujine in posledičnih bolnišničnih izbruhov. Tako je prišlo do vnosa CRA v belgijsko bolnišnico z dvema bolnikoma po poškodbi in hospitalizaciji v Grčiji; kljub poostrenim ukrepom bolnišnične higiene je prišlo do bolnišničnega izbruha *(23)*. O velikem izbruhu CRA so poročali tudi pri ameriških vojakih, ki so bili premeščeni iz Iraka v ameriške in nemške bolnišnice *(24, 25)*. Tudi ob izbruhu CRA v osrednjeslovenski regiji so bili najmanj štirje bolniki predhodno hospitalizirani v tujini (trije v Bosni in Hercegovini in en na Hrvaškem); z enim od teh bolnikov se je v UKCL vnesel nov uspešen klon CRA. O vnosu in širjenju izolatov CRA iz Bosne in Hercegovine poročajo tudi iz Hrvaške *(20, 21)*.

Izbruh CRA v UKCL traja že 24 mesecev. Prizadel je predvsem kirurške oddelke, večina bolnikov je bila obravnavanih v enotah intenzivnega zdravljenja. Med izbruhom smo opažali pojav več različnih epidemičnih klonov s karbapenemazo OXA-40 ali OXA-23 in sočasne sporadične izolate CRA z istimi karbapenemazami. Podobno kot v predhodno opisanih izbruhih smo CRA osamili predvsem iz vzorcev spodnjih dihal. Največja težava pri bolnišničnih okužbah z *A. baumannii* je prav opredelitev, ali gre za okužbo. Pogosto ga osamimo iz vzorcev dihal in sečil hospitaliziranih bolnikov, pri katerih gre v osnovi za kolonizacijo *(3)*. V primerjavi s špansko raziskavo smo opažali tudi višji odstotek bolnikov z bakteriemijo CRA (7,5 %) *(4)*.

Kljub zgodnjemu odkritju izbruha in takojšnjemu odzivu SPOBO je prišlo do naglega razsoja. Za omejitev izbruha so se izvajali postopki, ki so ob pojavu odpornih bakterij predvideni po navodilih UKCL. Obsegali so izolacijske ukrepe in/ali uvedbo kohortne izolacije, dosledno uporabo zaščitnih varovalnih sredstev, nadzor nad izvajanjem postopkov zdravstvene nege in nadzor nad doslednostjo izvajanja higiene rok ter dodatna izobraževanja zdravstvenih delavcev. Kjer je bilo mogoče, smo izvedli terminalno čiščenje bolniških sob z aparatom za dezinfekcijo z vodikovim peroksidom. Za zamejitev širjenja izven prizadetih oddelkov je bilo zelo pomembno obveščanje oddelkov, kamor so bili bolniki premeščeni, in aktivno iskanje koloniziranih bolnikov zlasti med bolnikih, ki so bili v stiku z bolniki s CRA. Jasnih priporočil za iskanje bolnikov, koloniziranih z CRA, ni. Marchaim in sodelavci so ugotovili, da je v nasprotju z iskanjem nosilstva proti vankomicinu odpornih enterokokov ali proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* treba vzorčiti več odvzemnih mest in da je bil delež bolnikov, ki so jih odkrili z nadzornimi kužninami, nizek, skupno 55 % *(11)*. Kljub nižji občutljivosti nadzornih kužnin za iskanje nosilstva smo tretjino bolnikov s CRA najprej odkrili z jemanjem nadzornih kužnin, 18,1 % bolnikov pa je imelo CRA izoliran samo iz nadzornih kužnin. Podobne obsežne ukrepe za uspešno zamejitev izbruha, vključno z jemanjem nadzornih kužnin, so opisali tudi Rodriguez-Bano in sodelavci *(26)*. Največji problem v UKCL predstavlja prostorska in kadrovska stiska v enotah intenzivnega zdravljenja. Izolacija bolnikov tako pogosto ni mogoča. Bolnika pogosto ni mogoče osamiti niti v samostojni sobi niti s kohortno izolacijo oz. za te bolnike ni mogoče posebej dodeliti negovalnega osebja. Posledice zmanjšanega števila negovalnega osebja, kot je običajno v času poletnih in novoletnih počitnic, so nedosledno izvajanje higiene rok, neustrezna raba osebnih zaščitnih pripomočkov in nedosledno upoštevanje izolacijskih ukrepov. Vpliv pomanjkanja prostora in kadra na porast bolnišničnih okužb je dobro poznan *(27)*. Znano je tudi, da kontaminacija površin v okolju pomembno prispeva h kolonizaciji bolnikov. Thom in sodelavci so v prospektivni raziskavi v intenzivni enoti spremljali pojavljanje in širjenje CRA. Podobno kot že številni avtorji pred njimi so ugotavljali, da so bili najpogosteje kontaminirani vozički z materialom, tla, infuzijske črpalke in tipkovnica respiratorja. Ugotovili so, da so tako bolniki z nedavno kot bolniki s kolonizacijo s CRA v preteklosti (več kot dva meseca) pomemben rezervoar in vir CRA *(1, 23)*. Munoz-Price in sodelavci so v enoti intenzivne terapije ugotovili tudi prisotnost CRA v zraku v okolici bolnikov s CRA, kar bi lahko poleg kontaminacije površin predstavljalo potencialno dodatno pot za širjenje CRA *(28)*.

Poseben problem pri preprečevanju izbruha predstavljajo premestitve bolnikov iz

drugih bolnišnic in premestitve iz prizadetih oddelkov na druge oddelke ali v druge bolnišnice. Čeprav ima UKCL izdelano politiko jemanja nadzornih kužnin pri bolnikih, premeščenih iz tujih bolnišnic, navodil za začasno osamitev teh bolnikov do prejema rezultatov nadzornih kužnin velikokrat ni mogoče upoštevati. Ob premestitvi bolnika v druge bolnišnice ali na druge oddelke je treba osebje opozoriti, da je bolnik koloniziran s CRA in jih opozoriti na veliko epidemično sposobnost širjenja te bakterije v bolnišničnem okolju. Kljub temu se lahko zgodi, da je premeščeni bolnik koloniziran, vendar kolonizacija ni bila pravočasno odkrita, kar lahko pripelje do prenosa CRA v drugo bolnišnico, kar se je zgodilo v več slovenskih bolnišnicah. Vsaj v treh regijah obstaja tudi verjetnost, da je prišlo do sekundarnega širjenja.

ZAKLJUČEK

V 24 mesecev trajajočem izbruhu CRA v osrednjeslovenski regiji je bilo do sedaj okuženih ali koloniziranih preko 200 bolnikov. V bolnišnici smo opažali kroženje nekaj večjih epidemičnih klonov s karbapenemazo OXA-40 ali OXA-23 in sporadične izolate CRA z istimi karbapenemazami. Ukrepi za zamejitev izbruha so pripomogli k prehodnemu zmanjšanemu pojavljanju CRA, kljub temu pa izbruha nismo uspeli povsem obvladati. Rezervoar CRA v UKCL ostaja, zato je pomembno, da na prizadetih oddelkih dosledno upoštevajo ukrepe za zamejitev izbruha in da se ob premestitvah bolnikov osebje drugega oddelka ali druge bolnišnice opozori, da je bolnik koloniziran s CRA. Opozoriti jih je treba tudi na veliko epidemično sposobnost širjenja te odporne bakterije v bolnišničnem okolju.

LITERATURA

1. Thom KA, Johnson JK, Lee MS, et al. Environmental contamination because of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii surrounding colonized or infected patients. Am J Infect Control. 2011; 39 (9): 711-5.
2. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 2006; 6: 130.
3. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. Clin Infect Dis. 2006; 42 (5): 692-9.
4. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, et al. Clinical features and epidemiology of Acinetobacter baumannii colonization and infection in Spanish hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004; 25 (10): 819-24.
5. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008; 21 (3): 538-82.
6. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis. 2006; 43 Suppl 2: S49-56.
7. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species. Clin Infect Dis. 2006; 43 Suppl 2: S43-8.
8. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect. 2006; 12 (9): 826-36.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S23: performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
10. Woodford N, Ellington M, Coelho J, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in Acinetobacter spp. Int J Antimicrob Agents. 2006; 27 (4): 351-3.
11. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, et al. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. J Clin Microbiol. 2007; 45 (5): 1551-5.
12. Landelle C, Legrand P, Lesprit P, et al. Protracted outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii after intercontinental transfer of colonized patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013; 34 (2): 119-24.

13. Lolans K, Calvert K, Won S, et al. Direct ertapenem disk screening method for identification of KPC-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in surveillance swab specimens. J Clin Microbiol. 2010; 48 (3): 836–41.
14. Landman D, Salvani JK, Bratu S, et al. Evaluation of techniques for detection of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in stool surveillance cultures. J Clin Microbiol. 2005; 43 (11): 5639–41.
15. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). J Antimicrob Chemother. 2011; 66 (9): 2070–4.
16. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in Acinetobacter baumannii in Europe: clinical impact and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39 (2): 105–14.
17. Štrumbelj I, Berce I, Čretnik-Žohar T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2012 [internet]. 1. izdaja. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti na protimikrobna zdravila; 2013 [citirano 2013 Okt 12]. Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/novo_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2012_final.pdf
18. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gallegos B, et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from the Emerging Markets Resistance Surveillance Programme. In: Proceedings of the 23rd European conference of clinical microbiology and infectious diseases, ECCMID; 2013 Apr 27–30; Berlin, Nemčija. Basel, Švica: Congrex Switzerland; 2013. p. 1502.
19. Hsueh PR. Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) in the Asia-Pacific region, 2002–2010. Int J Antimicrob Agents. 2012; 40 Suppl: S1–3.
20. Goic-Barisic I, Towner KJ, Kovacic A, et al. Outbreak in Croatia caused by a new carbapenem-resistant clone of Acinetobacter baumannii producing OXA-72 carbapenemase. J Hosp Infect. 2011; 77 (4): 368–9.
21. Goic-Barisic I. Multiplorezistentni Acinetobacter baumannii (MRAB) - deset godina nakon pojave prvih izolata u Hrvatskoj. Infektol Glasn. 2012; 32 (2): 67–70.
22. D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, et al. Epidemic multidrug-resistant Acinetobacter baumannii related to European clonal types I and II in Rome (Italy). Clin Microbiol Infect. 2009; 15 (4): 347–57.
23. Bogaerts P, Naas T, Wybo I, et al. Outbreak of infection by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii producing the carbapenemase OXA-58 in Belgium. J Clin Microbiol. 2006; 44 (11): 4189–92.
24. Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii--calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. Clin Infect Dis. 2007; 44 (12): 1577–84.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Acinetobacter baumannii infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53 (45): 1063–6.
26. Rodríguez-Baño J, García L, Ramírez E, et al. Long-term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant Acinetobacter baumannii through a comprehensive »bundle« approach. Am J Infect Control. 2009; 37 (9): 715–22.
27. Clements A, Halton K, Graves N, et al. Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in meticillin-resistant Staphylococcus aureus transmission. Lancet Infect Dis. 2008; 8 (7): 427–34.
28. Munoz-Price LS, Fajardo-Aquino Y, Arheart KL, et al. Aerosolization of Acinetobacter baumannii in a Trauma ICU. Crit Care Med. 2013; 41 (8): 1915–8.

Milena Prosen[1], Janja Perme[2]

Higiena rok in nadzor higiene rok v povezavi s preprečevanjem okužb, povezanih z zdravstvom

Hand Hygiene and Hand Hygiene Monitoring Regarding Prevention of Healthcare Associated Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zdravstveni delavci, higiena rok, nadzor, okužbe, povezane z zdravstvom

Namen prispevka je predstaviti higieno rok med zdravstvenimi delavci, ki je najosnovnejši in najpomembnejši koncept v preprečevanju okužb, povezanih z zdravstvom. Kljub vsemu znanju in številnim raziskavam, ki so potrdile pomembnost higiene rok, pa le-ta še vedno ostaja stalen izziv. K zagotavljanju preprečevanja okužb, povezanih z zdravstvom, vsekakor sodi tudi kontinuiran nadzor nad higieno rok. V prispevku so prikazani ukrepi za preprečevanje okužb, povezanih z zdravstvom, v povezavi s higieno rok.

ABSTRACT

KEY WORDS: healthcare workers, hand hygiene, monitoring, health-care associated infections

The purpose of this paper is to present hand hygiene among healthcare workers, which is the most basic and most important concept in the prevention of healthcare-associated infections. Despite all the knowledge and the number of studies that have confirmed the importance of hand hygiene, this remains a constant challenge. To ensure the prevention of healthcare-associated infections there is an important key to follow: the continuous monitoring of hand hygiene. The article also presents measures to prevent healthcare associated infections regarding hand hygiene.

[1] Milena Prosen, dipl. m. s., Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; milena.prosen@kclj.si

[2] Janja Perme, dipl.m.s., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Zdravstvena oskrba v bolnišnici je vedno povezana z določenim tveganjem nastanka okužb, povezanih z zdravstvom. Kljub napredku v sistemu zdravstvenega varstva bolniki ostajajo ranljivi *(1)*. Temeljna naloga zdravstvenih delavcev pa je zagotoviti varno delovno okolje. Prav tako jih pri vsakdanjem delu zavezuje etično načelo *»ne škodovati!«*. Zato so dolžni izvajati ukrepe in dejavnosti v smislu preprečevanja nastanka okužb, povezanih z zdravstvom, ki prizadenejo ne samo bolnike, pač pa tudi zaposlene zdravstvene delavce. Etiologija okužb, povezanih z zdravstvom, pogostost kontaminiranih rok z različnimi patogenimi organizmi in vloga rok zdravstvenih delavcev pri nastanku okužb, povezanih z zdravstvom, kažejo, kako pomembna je higiena rok zdravstvenih delavcev *(2)*. V večini primerov so roke zdravstvenih delavcev idealen medij za prenos mikroorganizmov z bolnikove kože na sluznice oz. v kri, likvor ipd. ali od bolnika na bolnikovo okolico in obratno.

Odličen nivo higiene rok zdravstvenih delavcev je težko vzdrževati zaradi različnega družbenega okolja, v katerem zaposleni živijo, delovnega okolja, procesov in nalog, ki jih pri delu morajo opraviti *(3)*. Čeprav promocija higiene rok v razvitih deželah poteka že desetletja, se je izkazalo, da je za vzdrževanje sprejemljivega nivoja higiene rok potrebno kontinuirano izobraževanje, ki zahteva strukturiran pristop *(4)*. Zdravstvenim delavcem je treba na razumljiv način prikazati vlogo higiene rok, ki je potrebna za kvalitetno in varno izvajanje zdravstvene oskrbe bolnika.

HIGIENA ROK

V zgodovini štejemo Ignaza Semmelweisa za pionirja promocije higiene rok. Z opazovanjem je ugotovil, da je bila smrtnost porodnic znatno višja, če so porod vodili zdravniki, kot pa, če so porod vodile babice. Razlog tiči v tem, da so zdravniki zgodaj zjutraj opravili obdukcije in potem odšli v porodni blok, brez vmesnega umivanja rok. Čeprav je način dela v današnjem času drugačen, problem žal ostaja enak.

Kako pa danes pojmujemo higieno rok? Pod pojmom higiena rok razumemo higiensko umivanje in razkuževanje rok, kirurško umivanje in razkuževanje rok ter uporabo rokavic, izvajanje tehnike nedotikanja, pa tudi vzdrževanje zdrave kože rok. Za pravilno higiensko vzdrževanje rok je pomembna urejenost rok, pod katero razumemo kratko pristrižene, nelakirane nohte in roke brez nakita. Umetni nohti niso sprejemljivi, saj povečajo možnost glivičnih obolenj.

Roke si higiensko umijemo, kadar so vidno onesnažene ali mokre, kontaminirane s telesnimi izločki, po uporabi robca, pri kihanju in kašljanju, pred jedjo in po njej ter po uporabi stranišča, ob prihodu in odhodu z delovnega mesta ter po uporabi rokavic. Najpogostejše napake pri higienskem umivanju rok so pozabljivost, nesmotrno in prepogosto umivanje, nanašanje mila na suhe roke, uporaba agresivnih mil, premalo sprane in osušene roke ter slabo vzdrževanje zdrave kože rok.

Roke si higiensko razkužimo pred stikom z bolnikom, pred aseptičnim posegom, po možnem stiku s telesnimi tekočinami, po stiku z bolnikom, po stiku z bolnikovo okolico in po končanem delu v izolaciji *(4)*. Razkužila nikoli ne nanašamo na vlažne roke, saj se s tem zniža koncentracija alkohola, pa tudi roke se bolj izsušijo. Najpogostejše napake pri higienskem razkuževanju rok so nanašanje razkužila na vlažne roke, premajhna količina razkužila, nepravilna tehnika razkuževanja in brisanje prevelike količine razkužila s papirnato brisačko. Zanimivi so tudi od(iz)govori zdravstvenih delavcev, ki so bili objavljeni v mnogih raziskavah, zakaj imajo tako slab in včasih celo zaničevalen odnos do higiene rok: zaradi nedostopnosti higienskih sredstev, pomanjkanja umivalnikov, mila in papirnatih brisačk, zaradi časovne stiske in prezaposlenosti, zaradi premajhnega števila kadra, zaradi nerazumevanja nadrejenih, poškodovane kože rok, uporabe rokavic, zaradi bolnikovih potreb, ki so na prvem mestu, mnenja, da njihovi bolniki ne predstavljajo možnosti za prenos, saj niso kolonizirani z večkratno odpornimi mikroorganizmi, itd.

Dokazano je, da je razkuževanje rok hitrejše, dostopnejše in učinkovitejše od umivanja rok, razen v redkih primerih, ko je

treba najprej s higienskim umivanjem z rok sprati spore mikroorganizmov in šele nato higiensko razkužiti roke.

Kirurško umivanje in razkuževanje rok se izvaja pred operativnimi posegi. Od higienskega umivanja in razkuževanja se razlikuje v tem, da si s predpisano tehniko umivamo in razkužujemo roke do komolcev. Najpogostejše napake so poenostavljanje postopka, neuporaba zaščitnega predpasnika, otresanje rok v umivalnik, nepravilna tehnika osušitve rok, premajhna količina razkužila in nepravilna drža rok.

Visok nivo higiene rok bi torej morali vzdrževati, da:

- zaščitimo bolnika pred patogenimi mikroorganizmi,
- zaščitimo sebe in
- zaščitimo bolnišnično okolje.

ZAKAJ HIGIENA ROK ŠE VEDNO PREDSTAVLJA IZZIV?

Vse večja družbena odgovornost in ozaveščanje javnosti na področju okužb, povezanih z zdravstvom, nas sili v promocijo najcenejšega in najučinkovitejšega sistema za preprečevanje nastanka le-teh: higiene rok *(5)*. Pri promociji higiene rok moramo pri zaposlenih upoštevati ne samo vlogo bolnišnice, pač pa zaposlene obravnavati kot posameznike z osebnimi vedenjskimi in družbenimi normami *(6)*. Sodeč po številnih raziskavah, na razumljivost higiene rok kot osnovni in najenostavnejši ukrep pri preprečevanju okužb, povezanih z zdravstvom, na zaposlene vplivajo tudi njihova prepričanja, ki temeljijo na različni stopnji znanja *(7)*. Zato je za promocijo higiene rok pomemben strukturiran pristop. Najprej je treba zagotoviti dostopnost sredstev za higiensko umivanje in razkuževanje, kar zahteva sodelovanje vodstva bolnišnice. Nato pa so potrebne vedenjske spremembe, ki jih dosežemo z izobraževanjem, učnimi delavnicami, nadzorom, s povratnimi informacijami in z organizacijsko podporo *(8)*.

Za doseganje pozitivnih sprememb v promociji higiene rok v bolnišnicah je zasnovan t. i. sveženj za higieno rok *(5)*. V sveženj je vključeno osem načel, ki pokrivajo vsa področja, od dostopnosti do vedenjskih sprememb *(5)*:

- Prvo načelo zajema kontinuiran nadzor in možnost povratnih informacij o gibanju bolnišnično pridobljenih okužb. Zaposlene je treba obveščati o trendu gibanja bolnišnično pridobljenih okužb, pojavljanju večkratno odpornih mikroorganizmov in o pojavu izbruhov.
- Drugo načelo zahteva javno določitev upravnega vodstva in s tem zagotovitev podpore. Oblikovati je treba jasna navodila in priporočila glede higiene rok, zagotoviti sredstva za promocijo in takojšnje obveščanje o spremembah postopkov.
- Tretje načelo definira ustanovitev multidisciplinarnega tima, ki ga koordinira zdravnik za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb. Oblikovati je treba mrežo zaposlenih, ki sodelujejo pri potrebnih ukrepih.
- Četrto načelo predpisuje zagotovitev kontinuiranega izobraževanja za zaposlene, bolnike, svojce in obiskovalce.
- Peto načelo predpisuje dostopnost sredstev za higieno rok.
- Šesto načelo omogoča nudenje povratnih informacij v smislu spodbujanja pozitivnega trenda higiene rok (tekmovanja, nagrade, priznanja ipd.) in tudi izpostavljanje negativnega trenda (opozorilna pisma, kazni itd.).
- Sedmo načelo priporoča uporabo plakatov, pamfletov, zloženk, internetne promocije ipd. za vzpostavitev kontinuitete izobraževanja. Vključuje tudi sodelovanje s strani zaposlenih, bolnikov, svojcev in obiskovalcev. Odpira možnost imenovanja najboljšega sodelavca na področju higiene rok po kliničnih oddelkih in možnost elektronskega opozarjanja.
- Osmo načelo zajema kontinuiran nadzor in možnost povratnih informacij o uspešnosti zagotavljanja higiene rok.

Kontinuiran nadzor je možno zagotoviti z neposrednim opazovanjem, izračunom porabe razkužil ali elektronskim nadzorom. Za vsakega od omenjenih nadzorov je možno najti argumente za in proti. Izbira nadzora je prepuščena bolnišnici. V večini bolnišnic za nadzor higiene rok uporabljajo neposredno opazovanje, saj ne potrebujemo doda-

tnih finančnih sredstev za dosego relevantnih rezultatov.

Neposredno opazovanje pa ima lahko negativno plat v pristranskosti in omejenem času opazovanja, zato lahko zaposleni za tisti čas prikažejo boljšo higieno rok (Hawthornov efekt), poleg tega pa zunanji opazovalci motijo zasebnost bolnika. Prav tako je pomembno proučiti delovanje opazovanega kliničnega oddelka in določiti obseg ter urnik smotrnega opazovanja *(9)*. Zato se pojavlja nov trend neposrednega opazovanja na principu t. i. pozitivnega odklona, ki deluje na prepričanju, da v vsaki organizaciji dela človek, ki z istimi sredstvi bolje reši problem kot njegov sodelavec *(10)*. Tako se v neposredno opazovanje po dodatnem izobraževanju vključi eden izmed zaposlenih na kliničnem oddelku. Poleg neposrednega opazovanja lahko zbiramo podatke o higieni rok tudi preko porabe razkužilnih sredstev za roke in različnih načinov elektronskega spremljanja razkuževanja rok zdravstvenih delavcev. Vendar pa omenjena načina ne zagotavljata pridobitve vseh podatkov, ki so potrebni za prikaz doslednosti v higieni rok *(11)*. Doslednost v zagotavljanju higiene rok pri uporabi metodologije 5 trenutkov za higieno rok Svetovne zdravstvene organizacije se izračunava na podlagi števila opravljenih dejanj razkuževanja rok v primerjavi z vsemi opazovanimi indikacijami.

VPLIV HIGIENE ROK NA PREPREČEVANJE OKUŽB, POVEZANIH Z ZDRAVSTVOM

Dokazovanje učinkovitosti higiene rok na preprečevanje okužb, povezanih z zdravstvom, je ključnega pomena za motivacijo zaposlenih in tudi za načrtovanje strategije promocije higiene rok. Allegranzi in Pittet sta zbrala več kot 20 bolnišničnih raziskav, ki dokazujejo povezavo med higieno rok in preprečevanjem okužb, povezanih z zdravstvom *(12)*. Raziskave so bile izvedene med letoma 1977 in 2008. Cummings s sodelavci je v raziskavi dokazal povezavo med nedoslednostjo v higieni rok in prenosi kolonizacije s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* ter s tem povezanimi stroški *(13)*. Kot primer pozitivnega učinka higiene rok na preprečevanje okužb v povezavi z žilnimi pristopi med drugimi opisujejo tudi drugi raziskovalci *(14-16)*. V mnogih državah so dokazi o učinkovitosti higiene rok spodbudili zagotavljanje večjih kadrovskih, materialnih in finančnih sredstev na nacionalni ravni *(17)*.

Welsh s sodelavci je z raziskavo, ki je bila izvedena v 33 bolnišnicah, prišel do ključnih elementov, ki so potrebni za pozitivne spremembe v zdravstveni oskrbi glede preprečevanja okužb, povezanih z zdravstvom *(18)*. Najprej je treba začeti s spodbujanjem sprememb v delovni organizaciji, nato je treba delovati na medsebojni komunikaciji in sodelovanju. Prav tako je v proces treba vključiti vsako enoto v delovni organizaciji, na kateri implementiramo skupne cilje. Ključni element v procesu pozitivnih sprememb predstavlja tudi vodilni management, organizirano kontinuirano izobraževanje, zagotovljena podpora in viri ter opredeljena odgovornost. Krog sprememb pa je treba zaključiti s podajanjem povratnih informacij in različnimi oblikami nagrajevanja zaposlenih.

ZAKLJUČEK

Znanje o higieni rok je v Sloveniji na visokem nivoju. Zdi pa se, da še vedno nismo popolnoma prepričani o vrednosti doslednega izvajanja higiene rok v bolnišničnem okolju. V tujih študijah je pogosto zaslediti povezavo med doslednostjo izvajanja higiene rok in preprečevanjem okužb, povezanih z zdravstvom. Seveda se s tem enostavnim ukrepom posledično zmanjšajo tudi stroški, ki nastanejo zaradi okužb. V naše delovne sredine bo treba vključiti sveženj načel za higieno rok in tudi v slovenskem prostoru dokazati njeno vrednost.

LITERATURA

1. Devnani M, Kumar R, Sharma RK, et al. A survey of hand-washing facilities in the outpatient department of a tertiary care teaching hospital in India. J Infect Dev Ctries. 2011; 5 (2): 114-8.
2. Kampf G, Kramer A. Epidemiologic Background of Hand Hygiene and Evaluation of the Most Important Agents for Scrubs and Rubs. Clin Microbiol Rev. 2004; 17 (4): 863-93.
3. Chagpar A, Banez C, Lopez R, et al. Challenges of Hand Hygiene in Healthcare: The Development of a Tool Kit to Create Supportive Proceess and Enviroment. Health Q. 2010; 13 (Spec No): 59-66.
4. World Health Organisation. WHO guidelines for hand hygiene in health care. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2009.
5. Pincock T, Bernstein P, Warthman S, et al. Bundling hand hygiene interventions and measurement to decrease health care-associated infections. Am J Infect Control. 2012; 40 (4 Suppl 1): S18-S27.
6. Borg MA, Benbachir M, Cookson BD, et al. Health care worker perceptions of hand hygiene practices and obstacles in a developing region. Am J Infect Control. 2009; 37 (10): 855-7.
7. McLaughlin AC, Walsh F. Individual differences in judgments of hand hygiene risk by health care workers. Am J Infect Control. 2011; 39 (6): 456-63.
8. Kendall A, Landers T, Kirk J, et al. Point-of-care hand hygiene: Preventing infection behind the curtain. Am J Infect Control. 2012; 40 (4 Suppl 1): S3-S10.
9. Fries J,Segre AM, Thomas G, et al. Monitoring Hand Hygiene via Human Observers: How should We Be Sampling? Am J Infect Control. 2012; 33 (7): 689-95.
10. Marra AR, Guastelli LR, de Araujo CM, et al. Positive deviance: A program for sustained improvement in hand hygiene compliance. Am J Infect Control. 2011; 39 (1): 1-5.
11. Boyce JM. Measuring Healthcare Worker Hand Hygiene Activity: Current Practices and Emerging Technologies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32 (10): 1016-28.
12. Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. J Hosp Infect. 2009; 73 (4): 305-15.
13. Cummings KL, Anderson DJ, Kaye KS. Hand hygiene noncompliance and the cost of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31 (4): 357-64.
14. Barrera L, Zingg W, Mendez F, et al. Effectiveness of a hand hygiene promotion strategy using alcohol-based handrub in 6 intensive care units in Colombia. Am J Infect Control. 2011; 39 (8): 633-9.
15. Pessoa-Silva CL, Hugonnet S, Pfister R, et al. Reduction of health care associated infection risk in neonates by successful hand hygiene promotion. Pediatrics. 2007; 120 (2): 382-90.
16. Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, et al. Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the evidence of catheter-related bloodstream infections. Crit Care Med. 2009; 37 (7): 2167-73.
17. Allegranzi B, Pittet D. Healthcare associated infection in developing countries: simple solution to meet complex challenges. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28 (12): 1323-7.
18. Welsh CA, Flanagan ME, Hoke SC, et al. Reducing health care-associated infections (HAIs): Lessons learned from a national collaborative of regional HAI programs. Am J Infect Control. 2012; 40: 29-34.

Nataša Švent - Kučina[1], Romina Kofol[2], Mateja Pirš[3], Tatjana Mrvič[4], Julija Germ[5], Tina Triglav[6], Natalija Planinc Strunjaš[7], Liza Lea Lah[8], Jerneja Videčnik Zorman[9], Blaž Pečavar[10], Katja Seme[11], Tadeja Matos[12]

Vzorčenje bolnišničnega okolja in rok zdravstvenih delavcev

Assessment of Nosocomial Surfaces and Air Contamination and Contamination of Hands of Healthcare Workers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: snažnost, vzorčenje površin, vzorčenje zraka, higiena rok, interpretacija rezultatov

V prispevku opisujemo načine odvzema vzorcev za določanje snažnosti površin, zraka in rok zdravstvenih delavcev v zdravstvenih ustanovah, interpretacijo rezultatov in omejitve pri interpretaciji. Prikazujemo tudi rezultate vzorčenja površin, zraka in rok v zdravstveni ustanovi.

ABSTRACT

KEY WORDS: cleanliness, nosocomial surface sampling, air sampling, hand hygiene, interpretation of microbiological results

We describe the sampling methodology for assessment of nosocomial surfaces and air contamination as well as sampling of hands of healthcare workers. The problems and limitations of interpretation of microbiological results are also discussed. We also present the results of a small study assessing the nosocomial surfaces and air contamination as well as sampling of hands of healthcare workers.

[1] Asist. Nataša Švent - Kučina, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; natasa.svent-kucina@mf.uni-lj.si

[2] Romina Kofol, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[4] Asist. Tatjana Mrvič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[5] Julija Germ, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[6] Asist. Tina Triglav, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[7] Natalija Planinc Strunjaš, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[8] Asist. Liza Lea Lah, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[9] Jerneja Videčnik Zorman, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[10] Blaž Pečavar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[11] Prof. dr. Katja Seme, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[12] Doc. dr. Tadeja Matos, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Prisotnost patogenih mikroorganizmov v okolju zdravstvenih ustanov pomeni tveganje za prenos in okužbo. Poglavitni izvor mikroorganizmov je okužen ali koloniziran bolnik, od katerega se mikroorganizmi neposredno ali posredno prenesejo v okolje. Stopnja kontaminacije okolja, ki pomeni tveganje za razvoj okužb, povezanih z zdravstvom (OPZ), ni jasno določena, ravno tako ni definiran način preverjanja čistosti okolja v zdravstvenih ustanovah. Center za nadzor in preprečevanje bolezni iz Atlante v ZDA (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) priporoča vzorčenje okolja ob izbruhih. Večinoma se OPZ prenašajo posredno preko prehodno koloniziranih rok zdravstvenih delavcev, pri posrednem ali neposrednem prenosu je pomembna tudi vloga kontaminiranih površin, materialov in zraka *(1)*.

ČIŠČENJE IN RAZKUŽEVANJE POVRŠIN V ZDRAVSTVENIH USTANOVAH IN OMEJITVE

Čiščenje in razkuževanje površin in opreme ter odstranjevanje mikroorganizmov iz aparatur spadajo med standardne zaščitne ukrepe za preprečevanje OPZ *(2)*. Čiščenje zmanjša tveganje za prenos mikroorganizmov, saj lahko nekateri povzročitelji nalezljivih bolezni dlje časa preživijo na površinah *(3)*. Priporoča se pogostejše čiščenje površin, ki se jih pogosto dotikamo z rokami (postelje, nočne omarice, servirne mizice, telefoni, kljuke, stikala ipd.). Ob izbruhih je prav tako priporočeno pogostejše čiščenje, pomembno vlogo igra hitro odkrivanje in izolacija okuženih bolnikov, pravilna izbira razkužila ob znanem povzročitelju ter ustrezno izobraževanje svojcev in omejitev obiskov.

Čiščenje površin v zdravstvenih ustanovah ima določene omejitve. Čisti lahko osebje zdravstvene ustanove, strežnice in zdravstveni tehniki ali zunanji izvajalci, kot so čistilni servisi. Čiščenje izvajajo po dogovorjenem urniku, v bolnišnicah obvezno enkrat v izmeni in po potrebi tudi večkrat. Pomembno je, da je osebja dovolj ter da je na voljo 24 ur na dan, česar z zunanjimi izvajalci ne moremo zagotoviti. Za čiščenje v zdravstvenih ustanovah je treba osebje redno izobraževati o higienskem minimumu in osnovnih mikrobioloških načelih. Še posebej zahtevno je čiščenje bolnišničnega oddelka z izolacijskimi sobami in okuženimi bolniki. Najpogostejši vzrok za neustrezno čiščenje je osebje. Med poglavitnimi vzroki za neustrezno čiščenje so pomanjkanje osebja, nepoznavanje navodil o čiščenju na posameznem oddelku ali ustanovi, čiščenje z neustreznim pripravkom (npr. neustrezna izbira razkužila ob znanem povzročitelju) in pomanjkanje motivacije *(1)*.

S čiščenjem in z razkuževanjem vedno ne odstranimo povzročiteljev nalezljivih bolezni s površin. V literaturi so opisani primeri rezidualne kontaminacije površin po generalnem čiščenju po odpustu bolnikov, koloniziranih ali okuženih s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), entrokoki, odpornimi proti vankomicinu (angl. *vancomycin-resistant enterococcus*, VRE), *Clostridium difficile* in izolati *Acinetobacter baumannii* ter *Pseudomonas aeruginosa*, večkratno odpornimi proti antibiotikom *(1)*.

V zadnjih letih so se na tržišču pojavili prenosni sistemi za dekontaminacijo površin, pri večini se za dekontaminacijo uporablja vodikov peroksid v obliki pare oziroma aerosola. Prednosti teh sistemov so, da para doseže težko dostopna mesta in učinkuje na vse mikroorganizme. Slabosti so hitra ponovna kontaminacija površin, možnost poškodbe določenih materialov in težavno doseganje ustrezne koncentracije vodikovega peroksida v prostorih zaradi slabega tesnjenja. Tudi če uporabljamo sisteme za dekontaminacijo, moramo površine predhodno mehanično očistiti. Vodikov peroksid je toksičen, zato med postopkom dekontaminacije in dve uri po njegovem zaključku v prostoru ne sme biti ljudi, da se koncentracija zniža na zdravju neškodljiv nivo *(4, 5)*.

Opisane so tudi nove tehnologije čiščenja brez kemikalij, kot so čiščenje s paro in krpami iz mikrovlaken. Pri oceni uspešnosti novih metod je pomemben podatek, ali nove metode čiščenja zmanjšajo tveganje za OPZ in ali so cenovno dostopne *(6, 7)*.

HIGIENA ROK

Pravilna in dosledna higiena rok spada med najpomembnejše ukrepe preprečevanja širjenja OPZ. Žal neupoštevanje navodil za higieno rok še vedno sodi med pomembne vzroke za prenos OPZ. Razlogi za neupoštevanje navodil so različni, med pogostejše sodijo *(8)*:

- pozabljivost,
- strah pred alergijami,
- pomanjkanje časa in
- nedostopnost razkužil in umivalnikov.

Sax in sodelavci so objavili koncept petih trenutkov za higieno rok:

- pred stikom z bolnikom,
- pred aseptičnimi posegi,
- po stiku s telesnimi tekočinami,
- po stiku z bolnikom in
- po stiku z bolnikovo okolico.

Z upoštevanjem tega koncepta onemogočimo prenos mikroorganizmov v procesu zdravljenja in nege bolnikov *(8)*.

ODVZEM VZORCEV ZA MIKROBIOLOŠKE PREISKAVE NA SNAŽNOST

Rutinskega vzorčenja okolja in rok zdravstvenih delavcev v zdravstvenih ustanovah pri nas ne izvajamo. Vzorčimo ob izbruhih in kadar želimo preveriti nove postopke čiščenja. Moramo pa se zavedati, da so lahko le rezultati mikrobiološkega vzorčenja dokaz ustrezne čistosti okolja in ustrezne higiene rok. Z rednim vzorčenjem in ustreznimi rezultati lahko osebje dodatno motiviramo za čiščenje in higieno rok *(3)*.

Z odvzemom vzorcev okolja in rok na snažnost dobimo kvalitativne in kvantitativne rezultate o prisotnosti bakterij in gliv. Če naročnik želi podatke o prisotnosti virusnih povzročiteljev bolezni ali bakterij in gliv, ki so za rast zahtevnejše, je potreben predhoden dogovor z mikrobiološkim laboratorijem. Vzorce lahko odvzamemo z brisi ali odtisnimi ploščicami. Pri odvzemu vzorcev z brisi je pomembna ustrezna količina tekočega gojišča, v katerega vstavimo bris po odvzemu, ki nam omogoča kvantitativno ovrednotenje rezultatov. Če vzorčenje izvajamo po uporabi razkužil, v tekoča gojišča dodamo inaktivator razkužila, ki prepreči učinkovanje razkužil po odvzemu vzorcev.

Z enim brisom odvzamemo vzorec iz 20 cm^2 površine, pri čemer si lahko pomagamo s sterilno šablono. Če vzorčimo večje površine, kot je npr. delovni pult, ustrezno povečamo število odvzemov. Odtise površin lahko jemljemo s ploščicami za določanje in štetje organizmov (ang. *replicate organism detection and counting*, RODAC), polnjenimi s krvnim agarjem. Površina ploščice RODAC je 21 cm^2.

Snažnost rok lahko preverjamo z brisi ali odtisnimi ploščicami. Odtisnemo lahko posebej dlani vsake roke in posebej konice prstov (palca, kazalca ter sredinca). Z brisi lahko posebej odvzamemo bris dlani vsake roke in posebej bris prstov in predela med prsti. Pomembno je, da vedno vzorčimo na enak način, da rezultate lahko primerjamo.

Vzorce najkasneje v dveh urah po odvzemu dostavimo v mikrobiološki laboratorij, kjer jih zasejemo na ustrezna gojišča in inkubiramo do sedem dni. Na gojiščih dnevno opazujemo prisotnost rasti, preštejemo porasle kolonije in jih identificiramo do vrste. V izvidu navedemo podatek o skupnem številu CFU/dm^2 in vrsti ter številu bakterij ali gliv posamezne vrste. Na tržišču so tudi pripravljeni odvzemni kompleti, s katerimi dobimo podatek o ustrezni čistosti površin ali rok le na osnovi ocene števila bakterijskih kolonij.

Za mikrobiološki nadzor zraka priporočamo metodo presesavanja zraka. V izvidu navedemo podatek o skupnem številu CFU/m^3 zraka in vrsti ter številu bakterij ali gliv posamezne vrste.

INTERPRETACIJA REZULTATOV MIKROBIOLOŠKIH PREISKAV NA SNAŽNOST

Standardov za vzorčenje okolja in rok v zdravstvenih ustanovah in interpretacijo rezultatov, razen za operacijske dvorane, ni. Pomagamo si s standardi, ki veljajo v prehranski industriji, lahko pa jih določimo izkustveno na osnovi rednega vzorčenja *(3)*.

Dancer in sodelavci predlagajo, da, podobno kot za površine v prehranski industriji, za neustrezno očiščene upoštevamo

tiste površine, ki se jih pogosto dotikamo z rokami in na katerih z odvzemom vzorcev na snažnost ugotovimo v skupnem številu več kot 250 CFU/dm^2 ali prisotnost indeksnega mikroorganizma. Indeksne mikroorganizme določimo v skladu s problematiko v posamezni zdravstveni ustanovi *(3, 9)*. Med indeksne mikroorganizme pri nas štejemo za meticilin občutljiv *S. aureus* (angl. *methicillin-sensitive S. aureus*, MSSA), MRSA, *S. aureus* z zmanjšano občutljivostjo za glikopeptidne antibiotike (angl. *vancomycin-intermediate S. aureus*, VISA), *Enterococcus faecium*, *Enterococcus fecalis*, VRE, enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL) in/ali karbapenemaze, *C. difficile*, *A. baumannii*, *Seratia macescens*, *P. aeruginosa* in druge večkratno odporne bakterije (VOB).

Pri interpretaciji rezultatov vzorčenja rok je pomemben podatek o aktivnosti pred odvzemom vzorcev: stik z bolnikom, umivanje rok, razkuževanje rok. Kac in sodelavci so na dlaneh zdravstvenih delavcev z odvzemom odtisov dlani ugotovili po stiku z bolnikom 295 CFU/dm^2, po stiku z okoljem 545 CFU/dm^2, pred umivanjem rok 305 CFU/dm^2, po umivanju rok 80 CFU/dm^2 in po razkuževanju rok 10 CFU/dm^2 *(10)*.

Mikrobna kontaminacija površin v operacijskih dvoranah po standardu ISO 14644 ne sme presegati 29 CFU/dm^2 ali 3 CFU na RODAC-ploščico. Mikrobna kontaminacija zraka v operacijskih dvoranah s standardnim prezračevalnim sistemom, ob ustreznem delovanju sistema, znaša 50–150 CFU/m^3, v operacijskih dvoranah z laminarnim pretokom zraka pa <10 CFU/m^3 *(11)*.

VZORČENJE ZRAKA KOT UKREP PREPREČEVANJA OKUŽB Z GLIVAMI

V literaturi najdemo številne nacionalne in mednarodne smernice za interpretacijo koncentracije glivnih spor v bivalnih in delovnih okoljih, ki se med seboj precej razlikujejo *(12)*. Načeloma velja, da mora biti koncentracija v notranjih prostorih nižja od tiste v zunanjem zraku in podobne sestave ter da so patogene in toksigene vrste v prostoru nesprejemljive. Če v notranjem okolju prevladuje posamezna vrsta (>50 CFU/m^3), je treba raziskati, kje v prostoru je njen izvor.

Rutinskega vzorčenje zraka kot ukrepa za preprečevanje glivnih okužb v bolnišnicah v smernicah ne zasledimo. Obdobna vzorčenja v praksi najpogosteje izvajajo dvakrat letno na oddelkih za intenzivno zdravljenje in/ali v operacijskih dvoranah. Problematična je interpretacija rezultatov, saj ni priporočil, ki bi opredeljevala mejo, ki je še sprejemljiva za te prostore. Večina avtorjev priporoča koncentracijo spor *Aspergillus* spp. pod 5 CFU/m^3 v operacijskih prostorih, zaželena pa je koncentracija do 1 CFU/m^3. Tudi na tem področju obstajajo med državami precejšnje razlike v priporočilih (10–200 CFU/m^3), predvsem glede na vrsto kirurških posegov, ki se izvajajo v določeni operacijski dvorani *(13)*.

Vzorčenje zraka je smiselno po obnovitvenem, gradbenem ali instalacijskem posegu na oddelku, da preverimo, ali je koncentracija v pričakovanem območju, primernem za bolnike, ki se tam nahajajo. Vzorčenje priporočajo ob pojavu bolnišnične invazivne aspergiloze, kjer smernice CDC priporočajo aktivno iskanje retrospektivno osamljenih izolatov *Aspergillus* spp. v mikrobioloških izvidih, pregled histopatoloških obdukcijskih izvidov, da opredelimo morebiten izbruh, in vzorčenje zraka na oddelku, da poiščemo vir okužbe in ga odstranimo. Vzorčenje je priporočljivo tudi v naslednjih situacijah *(14)*:

- mesečen nadzor »čistih prostorov« (angl. *protected environment*, PE) med potekom gradbenih del v bližini teh področij,
- preden bolnike premestimo v nove PE ali po njihovi obnovi in
- če obstaja sum, da sistem kakovosti zraka v njih ne deluje optimalno.

Impaktorski vzorčevalniki zraka, ki v kratkem času prefiltrirajo na izbrano gojišče velik volumen zraka, se uporabljajo za detekcijo nizkega števila glivnih spor v zraku PE, namenjenim predvsem bolnikom po presaditvah krvotvornih matičnih celic. Opisujejo primere izbruhov aspergiloze pri bolnikih, ki so bili v PE in je bila z vzorčenjem ugotovljena koncentracija spor med 0,9 in 2,2 CFU/m^3 *(15, 16)*. Glede na pričakovano koncentracijo spor v zraku vzorče-

nega okolja priporočajo vzorčenje vsaj 1000 litrov zraka na vzorčno mesto. Raziskovalci v teh prostorih predlagajo skupno število spor, nižje od 15 CFU/m^3 in manj kot 0,1 CFU/m^3 za *Aspergillus fumigatus* in druge oportunistične, potencialno patogene vrste *(14)*. Pri vzorčenju zraka bo v prihodnje treba odgovoriti še na veliko odprtih vprašanj. Eno najpomembnejših je opredelitev koncentracije spor, ki privede do okužbe, neznana je inkubacijska doba okužb, povzročenih z *Aspergillus* spp., in korelacija med sevi iz okolja in kliničnimi vzorci. Treba bo tudi standardizirati protokol vzorčenja, tj. opredeliti časovne intervale, število in mesta vzorčenj, čas ter temperaturo inkubacije vzorcev, gojišča itd.

REZULTATI VZORČENJA BOLNIŠNIČNEGA OKOLJA IN ROK ZDRAVSTVENIH DELAVCEV

Prikazujemo rezultate vzorčenja bolnišničnega okolja na različnih oddelkih bolnišnice v Osrednjeslovenski regiji, ki smo ga opravili v obdobju od 21. 1. do 12. 3. 2013 z namenom mikrobiološkega preverjanja čistosti okolja in higiene rok zdravstvenih delavcev v okviru Podiplomskega tečaja bolnišnične higiene za zdravnike, ki ga je organiziral Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. (tabela 1, tabela 2, tabela 3). Vzorčenje smo opravili nenapovedano, s privolitvijo odgovornih in sodelujočih. Zagotovili smo anonimnost oddelkov, osebja in bolnikov. Odziv osebja, ki smo ga povabili k sodelovanju, je bil zelo dober, zavedali so se pomena povratnih informacij za oceno stanja bolnišnične higiene.

Tabela 1. *Rezultati vzorčenja bolnišničnega okolja (površin, ki se jih pogosto dotikamo z rokami). Prikazani so podatki o odvzemnem mestu, načinu vzorčenja, skupnem številu in vrsti bakterij ter interpretacija rezultatov. RO – rast odsotna, bris – odvzem z brisom, RODAC – odvzem z odtisno ploščico, VOB – večkratno odporne bakterije, ESBL – betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja.*

Odvzemno mesto	Vzorec	Rezultat	Interpretacija
Izolacijska soba, bolnik, koloniziran s *Klebsiella pneumoniae* – ESBL in *Acinetobacter baumannii* (VOB)			
zunanja kljuka vrat	bris	RO	ustrezno
notranja kljuka vrat	bris	skupno število: 100 CFU/dm^2 *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis*	ustrezno
dozirka razkužila na umivalniku	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *Bacillus circulans*	ustrezno
radio	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *S. hominis, Moraxella osloensi*	ustrezno
infuzijsko stojalo	bris	RO	ustrezno
stikalo za luč	bris	RO	ustrezno
pladenj s pripomočki	bris	skupno število: 200 CFU/dm^2 *Staphylococcus capitis, Staphylococcus pettenkoferi, Lactobacillus* spp.	ustrezno
daljinski upravljalnik za posteljo	bris	skupno število: 250 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. capitis*	ustrezno
aparat za fizioterapijo	bris	skupno število: 5400 CFU/dm^2 *Enterococcus faecium, S. capitis, S. pettenkoferi, S. hominis*	neustrezno
lotion 28	bris	skupno število: 400 CFU/dm^2 *E. faecium, S. epidermidis, S. hominis, S. capitis*	neustrezno

Odvzemno mesto	Vzorec	Rezultat	Interpretacija
pipa	bris	skupno število: 200 CFU/dm^2 *A. baumannii* (VOB), *Enterococcus faecalis, S. capitis, Staphylococcus warneri*	neustrezno
nočna omarica	odtis	skupno število: 370 CFU/dm^2 *A. baumannii* (VOB), *Bacillus spp., Acinetobacter spp., Staphylococcus succinus, S. hominis, S. capitis, Micrococcus luteus*	neustrezno
dozirka razkužila na postelji	bris	skupno število: 2000 CFU/dm^2 *A. baumanii* (VOB), *Rhizobium rhizogenes, Bacillus circulans, Acinetobacter spp., S. capitis, S. pettenkoferi, E. faecium*	neustrezno
Intenzivni oddelek, bolnik, koloniziran s *Pseudomonas aeruginosa* (VOB)			
zunanja kljuka vrat	bris	skupno število: 100 CFU/dm^2 *Staphylococcus haemolyticus, Brevundimonas* spp.	ustrezno
notranja kljuka vrat	bris	RO	ustrezno
pladenj z zdravili	RODAC	skupno število: 95 CFU/dm^2 *Paenibacillus spp., S. hominis, S. epidermidis, S. haemolyticus, M. luteus*	ustrezno
gumb ventilatorja levo	bris	skupno število: 650 CFU/dm^2 *S. epidermidis*	neustrezno
gumb ventilatorja desno	bris	skupno število: 600 CFU/dm^2 *S. epidermidis*	neustrezno
pregledovalna mizica	RODAC	skupno število: 635 CFU/dm^2 *Corynebacterium* spp., *S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, Paenibacillus* spp.	neustrezno
gumbi perfuzorja	RODAC	skupno število: 1455 CFU/dm^2 *P. aeruginosa* (VOB), *S. haemolyticus, S. epidermidis, S. capitis*	neustrezno
vrtljiv gumb ventilatorja	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *E. faecalis, S. hominis, S. haemolyticus*	neustrezno
gumb postelje, desno	RODAC	skupno število: 235 CFU/dm^2 *E. faecium, S. hominis, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. pettenkoferi, Bacillus* spp.	neustrezno
pladenj ob bolniku	RODAC	skupno število: 50 CFU/dm^2 *E. faecium, S. hominis, S. epidermidis*	neustrezno
sobni stetoskop	bris	skupno število: 200 CFU/dm^2 *E. faecalis, E. faecium, S. hominis, S. epidermidis, Acinetobacter radioresistens*	neustrezno
gumb aspiratorja	bris	skupno število: 1650 CFU/dm^2 *E. faecium, E. faecalis, K. pneumoniae, S. epidermidis*	neustrezno
Izolacijska soba, dva bolnika, kolonizirana s *K. pneumoniae* – ESBL			
zunanja kljuka vrat	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *Paenibacillus* spp.	ustrezno
notranja kljuka vrat	bris	skupno število: 50 CFU/ dm^2 *S. hominis, S. epidermidis*	ustrezno

Odvzemno mesto	Vzorec	Rezultat	Interpretacija
sestrski list, bilanca tekočin	RODAC	skupno število: 205 CFU/dm^2 *B. circulans, Solibacillus silvestris, Bacillus simplex, M. luteus, Staphylococcus parasanguinis, S. hominis, S. epidermidis, S. capitis*	ustrezno
gumb postelje	RODAC	skupno število: 205 CFU/dm^2 *Corynebacterium tuberculostearicum, S. hominis, S. epidermidis*	ustrezno
pladenj z zdravili	RODAC	skupno število: 162 CFU/dm^2 *S. hominis, M. luteus, S. haemolyticus, Bacillus pumilus, Corynebacterium afermentans, Arthrobacter* spp., *Lactobacillus* spp.	ustrezno
glukometer med odvzemom vzorcev	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *S. hominis, Lactobacillus* spp.	ustrezno
bolnikova mizica	RODAC	RO	ustrezno
stranica bolnikove postelje	bris	skupno število: 200 CFU/dm^2 *Rhizobium radiobacter, S. epidermidis, S. hominis*	ustrezno
gumb za uravnavanje dovajanja kisika	bris	skupno število: 1150 CFU/dm^2 *S. aureus, S. epidermidis, S. hominis, S. haemolyticus, Lactobacillus* spp.	neustrezno
gumb perfuzorja	RODAC	skupno število: 425 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis, S. haemolyticus, M. luteus, Rhizobium rhizogenes*	neustrezno
Izolacijska soba, bolnik, koloniziran z *E. faecium* – VRE			
stikalo za luč v predprostoru	RODAC	skupno število: 170 CFU/dm^2 *S. hominis, S. haemolyticus, M. luteus*	ustrezno
temperaturni list	RODAC	skupno število: 10 CFU/ dm^2 *S. hominis, S. simulans*	ustrezno
zunanja kljuka vrat	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *Lactobacillus paracasei*	ustrezno
notranja kljuka vrat	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *S. epidermidis*	ustrezno
gumb postelje	RODAC	skupno število: 230 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis*	ustrezno
stranica bolnikove postelje	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis*	ustrezno
gumb oksimetra	RODAC	skupno število: 90 CFU/dm^2 *S. epidermidis, Paenibacillus urinalis, M. luteus, C. afermentans, B. simplex*	ustrezno
nosilec za infuzije	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *Stenotrophomonas maltophilia, S. epidermidis, S. haemolyticus*	neustrezno
bolnikova mizica (zjutraj očiščena)	RODAC	skupno število: 460 CFU/dm^2 *S. maltophilia, S. epidermidis, S. hominis, M. luteus, Sphinogomonas paucimobilis, Brevundimonas* spp., *Sphingobacterium multivorum, R. radiobacter*	neustrezno

Odvzemno mesto	Vzorec	Rezultat	Interpretacija
miza z materialom in zdravili	RODAC	skupno število: 295 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis, Corynebacterium* spp., *B. simplex, M. luteus*	neustrezno
Hodnik na bolniškem oddelku			
lesena ograja, odvzemno mesto 1	RODAC	skupno število: 35 CFU/dm^2 *S. aureus, S. epidermidis, R. radiobacter*	neustrezno
lesena ograja, odvzemno mesto 2	RODAC	skupno število: 25 CFU/dm^2 *S. hominis, M. luteus, Bacillus* spp.	ustrezno
lesena ograja, odvzemno mesto 3	RODAC	skupno število: 5 CFU/dm^2 *S. epidermidis*	ustrezno
luska ograje		RO	ustrezno
zgornji rob lesene ograje, odvzemno mesto 1	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis, S. capitis*	ustrezno
zgornji rob lesene ograje, odvzemno mesto 2	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *S. capitis, S. haemolyticus*	ustrezno
kljuka notranjih vhodnih vrat na oddelek	bris	skupno število: 750 CFU/dm^2 *Acinetobacter lwoffii, S. epidermidis*	neustrezno
kljuka notranjih vhodnih vrat na oddelek	RODAC	skupno število: 305 CFU/dm^2 *A. lwoffii, S. hominis*	neustrezno
kljuka zunanjih vhodnih vrat na oddelek	bris	skupno število: 50 CFU/dm^2 *Bacillus cereus, B. simplex*	ustrezno
kljuka zunanjih vhodnih vrat na oddelek	RODAC	skupno število: 50 CFU/dm^2 *M. luteus, Bacillus subtilis*	ustrezno

Tabela 2. *Rezultati vzorčenja rok in osebnih predmetov zdravstvenih delavcev. Prikazani so podatki o odvzemnem mestu, načinu vzorčenja, skupnem številu in vrsti bakterij ter interpretacija rezultatov. D – desna dlan, L – leva dlan, bris – odvzem z brisom, RODAC – odvzem z odtisno ploščico.*

Odvzemno mesto	Vzorec	Rezultat	Interpretacija
zdravnik 1 pred razkuževanjem	bris (D)	skupno število: 700 CFU/dm^2 *S. capitis, S. epidermidis*	neustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 275 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. capitis, S. haemolyticus, Corynebacterium coyleae, S. warneri*	
zdravnik 2 pred razkuževanjem	bris (D)	skupno število: 100 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis*	ustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 35 CFU/dm^2 *S. epidermidis, Anaerococcus spp., Lactobacillus crispatus, Bacillus* spp.	
prenosni telefon 2	RODAC	skupno število: 66 CFU/dm^2 *S. hominis, S. epidermidis, S. parasanguinis, Corynebacterium pseudodiphtheriticum*	ustrezno

Odvzemno mesto	Vzorec	Rezultat	Interpretacija
zdravnik 3 pred razkuževanjem	bris (D)	skupno število: 1450 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. capitis, Corynebacterium amycolatum, Arthrobacter* spp.	neustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 515 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. capitis, S. hominis*	
stetoskop 3	RODAC	skupno število: 660 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. capitis, S. haemolyticus*	neustrezno
prenosni telefon 3	RODAC	skupno število: 525 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. capitis, S. hominis, M. luteus*	neustrezno
zdravnik 4 pred razkuževanjem	bris (D)	skupno število: 300 CFU/dm^2 *S. epidermidis, Streptococcus spp., Kocuria spp.*	neustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 60 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. capitis, M. luteus*	
stetoskop 4	RODAC	skupno število: 20 CFU/dm^2 *S. epidermidis, Moraxella osloensis*	ustrezno
strežnica po umivanju	bris (D)	skupno število: 50 CFU/dm^2 *M. luteus*	ustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 80 CFU/dm^2 *M. luteus, S. hominis*	
zdravnik 6 pred razkuževanjem	bris (D)	skupno število: 350 CFU/dm^2 *S. capitis, S. warneri*	neustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 350 CFU/dm^2 *S. aureus, S. pasteuri, S. warneri, S. pettenkoferi*	
stetoskop 6	RODAC	skupno število: 90 CFU/dm^2 *S. aureus, S. epidermidis, Bacillus* spp., *Lactobacillus* spp.	neustrezno
zdravnik 7 pred razkuževanjem	bris (D)	skupno število: 50 CFU/dm^2 *S. epidermidis*	
	RODAC (L)	skupno število: 815 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. capitis, M. luteus*	neustrezno
stetoskop 7	RODAC	skupno število: 55 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis, M. luteus*	ustrezno
zdravstveni tehnik po razkuževanju	bris (D)	skupno število: 5 CFU/dm^2 *S. haemolyticus*	ustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 5 CFU/dm^2 *Bacillus* spp.	
fizioterapevt po razkuževanju	bris (D)	skupno število: 5 CFU/dm^2 *Bacillus* spp.	
	RODAC (L)	skupno število: 270 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis*	neustrezno

Odvzemno mesto	Vzorec	Rezultat	Interpretacija
zdravstveni tehnik po razkuževanju	bris (D)	skupno število: 5 CFU/dm^2 *Pseudomonas stutzeri*	ustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 5 CFU/dm^2 *Paenibacillus* spp.	
dijak zdravstvene nege 1 po stiku z bolnikom	bris (D)	skupno število: 150 CFU/dm^2 *S. capitis, M. luteus*	ustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 125 CFU/dm^2 *S. capitis, M. luteus, S. epidermidis, Paenibacillus* spp.	
dijak zdravstvene nege 2 po stiku z bolnikom	bris (D)	skupno število: 150 CFU/dm^2 *S. aureus, M. luteus, Kocuria rosea*	neustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 230 CFU/dm^2 *S. aureus, S. epidermidis, M. luteus*	
dijak zdravstvene nege 3 po stiku z bolnikom	bris (D)	skupno število: 50 CFU/dm^2 *S. hominis*	ustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 30 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis, M. luteus*	
študent medicine 1 po umivanju in razkuževanju	bris (D)	skupno število: 5 CFU/dm^2 *Paenibacillus* spp.	ustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 45 CFU/dm^2 *Paenibacillus* spp., Lactobacillus spp., *S. warneri*	
stetoskop 1	RODAC	skupno število: 45 CFU/dm^2 *S. warneri, M. luteus*	ustrezno
študent medicine 2 po umivanju in razkuževanju	bris (D)	skupno število: 200 CFU/dm^2 *S. epidermidis, Bacillus licheniformis*	neustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 110 CFU/dm^2 *S. epidermidis, S. hominis, M. luteus, Lactobacillus* spp.	
študent medicine 3 po razkuževanju	bris (D)	skupno število: 5 CFU/dm^2 *S. warneri*	neustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 5 CFU/dm^2 *A. lwoffii*	
stetoskop 3	RODAC	skupno število: 15 CFU/dm^2 *A. lwoffii, S. epidermidis*	neustrezno
višja medicinska sestra 1 po umivanju	bris (D)	skupno število: 200 CFU/dm^2 *S. haemolyticus, S. epidermidis*	ustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 115 CFU/dm^2 *S. epidermidis, B. cereus, M. luteus, B. circulans, S. parasanguinis*	
škarje 1	RODAC	skupno število: 50 CFU/dm^2 *M. luteus*	ustrezno
višja medicinska sestra 2 po umivanju	bris (D)	skupno število: 5 CFU/dm^2 *S. haemolyticus*	ustrezno

Odvzemno mesto	Vzorec	Rezultat	Interpretacija
	RODAC (L)	skupno število: 30 CFU/dm^2 *S. hominis, Paenibacillus urinalis, Bacillus* spp.	
škarje 2		skupno število: 50 CFU/dm^2 *S. epidermidis*	ustrezno
višja medicinska sestra 3 po umivanju	bris (D)	skupno število: 120 CFU/dm^2 *S. aureus, M. luteus,* *S. epidermidis, B. simplex*	neustrezno
	RODAC (L)	skupno število: 100 CFU/dm^2 *S. hominis, S. epidermidis*	

Tabela 3. *Rezultati vzorčenja zraka na prisotnost plesni z metodo presesavanja. Prikazani so podatki o odvzemnem mestu, volumnu prefiltriranega zraka, številu in vrsti bakterij ter interpretacija rezultatov. RO – rast odsotna.*

Odvzemno mesto	Volumen prefiltriranega zraka (l)	Rezultat	Interpretacija
bolniška soba 4	500	RO	ustrezno
hodnik pred bolniško sobo	500	*Aurebasidium pullulans* 1 CFU/m^3 *Cladosporium herbarum* 1 CFU/m^3 *Penicillium* spp. 6 CFU/m^3	ustrezno
predprostor operacijske sobe	500	RO	ustrezno
bolniška soba 7	500	*Aspergillus flavus* 1 CFU/m^3	ustrezno
zunanji zrak	500	*Aspergillus fumigatus* 48 CFU/m^3 *Paecilomyces veriotii* 16 CFU/m^3 *Penicillium* spp. 100 CFU/m^3 *Aspergillus versicolor* 14 CFU/m^3 *Cladosporium* spp. 4 CFU/m^3 *Aspergillus flavus* 10 CFU/m^3 *Alternaria alternata* 9 CFU/m^3	pričakovano

ZAKLJUČEK

Mikrobiološko vzorčenje površin, zraka in rok zdravstvenih delavcev v zdravstvenih ustanovah je edini natančen pokazatelj čistosti okolja in stanja higiene rok, zato je smiselno izvajati redno periodično vzorčenje okolja. Periodično vzorčenje ima pomen tudi pri interpretaciji rezultatov vzorcev na snažnost, saj si, zaradi odsotnosti smernic, lahko na ta način izdelamo kriterije za oceno snažnosti v zdravstveni ustanovi. Z vzorčenjem na preiskovanih oddelkih smo ugotovili, da je večina površin, ki se jih pogosto dotikamo z rokami, ustrezno očiščenih, ravno tako so bili večinoma ustrezni rezultati vzorčenja rok. Slabše so bili očiščeni gumbi aparatur v intenzivni enoti. Spoznali smo tudi, da se zdravstveni delavci obnašajo odgovorno, se zavedajo problematike širjenja bolnišničnih okužb in si želijo povratnih informacij, ki bi lahko pripomogle k izboljšanju stanja bolnišnične higiene.

LITERATURA

1. Otter JA, Yezli S, French GL. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32 (7): 687-99.
2. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Strokovne podlage in smernice za obvladovanje in preprečevanje okužb, ki so povezane z zdravstvom oziroma zdravstveno oskrbo [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2009 [citirano 2013 Sep 30]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/kakovost/str_smernice_okuzbe_feb_2010/MZ_Naslovnica_Smernice_2009.pdf.
3. Dancer SJ. Hospital cleaning in the 21st century. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011; 30 (12): 1473-81.
4. Fu TY, Gent P, Kumar V. Efficacy, efficiency and safety aspects of hydrogen peroxide vapour and aerosolized hydrogen peroxide room disinfection systems. J Hosp Infect. 2012; 80 (3): 199-205.
5. Hardy KJ, Gossain S, Henderson N, et al. Rapid recontamination with MRSA of the environment of an intensive care unit after decontamination with hydrogen peroxide vapour. J Hosp Infect. 2007; 66 (4): 360-8.
6. Mitchell BG, Dancer SJ, Shaban RZ, et al. Moving forward with hospital cleaning. Am J Infect Control.V tisku 2013.
7. Gillespie E, Wilson J, Lovegrove A,et al. Environment cleaning without chemicals in clinical settings. Am J Infect Control. 2013; 41 (5): 461-3.
8. Sax H, Allegranzi B, Uçkay I, et al. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. J Hosp Infect. 2007; 67 (1): 9-21.
9. Dancer SJ. How do we assess hospital cleaning? A proposal for microbiological standards for surface hygiene in hospitals. J Hosp Infect. 2004; 56 (1): 10-5.
10. Kac G, Podglajen I, Gueneret M, et al. Microbiological evaluation of two hand hygiene procedures achieved by healthcare workers during routine patient care: a randomized study. J Hosp Infect. 2005; 60 (1): 32-9.
11. Grmek Košnik I, Musič D. Zagotavljanje kakovosti zraka v operacijski dvorani in možnosti mikrobiološkega nadzora. Med Razgl. 2011; 50 Suppl 4: 95-9.
12. Rao CY, Burge HA, Chang JCS. Review of Quantitative Standards and Guidelines for Fungi in Indoor Air. Air & Waste Manag Assoc. 1996; 46 (9): 899-908.
13. Muiioz P, Budlo A, Bouza E. Environmental surveillance and other control measures in the prevention of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Infect 2001; 7 (2): 38-45.
14. Sehulster L, Chinn RYW, Centers for Disease Control, et al. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. MMWR Recomm Rep [internet]. 2006 [citirano 2013 Okt 11]; 52: 1-42. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5210a1.htm
15. Arnow PM, Sadigh MC, Weil D, et al. Endemic and epidemic aspergillosis associated with inhospital replication of Aspergillus organisms. J Infect Dis. 1991; 164 (5): 998-1002.
16. Rhame FS, Streifel AJ, Kersey JH Jr, et al. Extrinsic risk factors for pneumonia in the patient at high risk for infection. Am J Med. 1984; 76 (5): 42-52.

Matej Dolenc[1], Helena Ribič[2]

Nadzor in vzorčenje operacijskih dvoran

Surgical Theatres, Environmental Controls and Microbiological Sampling

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: operacijska dvorana, nadzor okolja, okužba mesta kirurškega posega

Okužba mesta kirurškega posega je najpogostejši zaplet kirurškega zdravljenja. Povzročitelj več kot polovice okužb je mikrobna flora bolnika in osebja. Vloga okolja pri pogostnosti okužb mesta kirurškega posega je majhna. Operacijski posegi v razvitem svetu potekajo v operacijskih dvoranah z nadzorovanim okoljem. Po vsakem posegu poteka čiščenje in dezinfekcija okuženih površin. Prezračevanje v modernih operacijskih dvoranah zmore 20 menjav zraka na uro in filtracijo delcev do pet mikronov. Za posege, pri katerih predvidevamo vstavljanje sklepnih vsadkov, je potreben laminarni pretok zraka in filtracija delcev, večjih od 0,3 mikrona. Center za nadzor bolezni v Atlanti meni, da rutinski mikrobiološki nadzor okolja operacijske dvorane ni potreben. Operacijski prostori, ki ne ustrezajo prostorskim standardom in zahtevam prezračevanja, potrebujejo periodični mikrobiološki nadzor okolja.

ABSTRACT

KEY WORDS: surgical theatre, environmental controls, surgical site infections

Surgical site infection is the most common complication following surgical treatment. More than half of the infections are caused by the patient's or staff's microbial flora. The environment plays a minor role in the incidence of surgical site infection. In the developed world, surgical procedures are performed in operating theatres with a controlled environment. Infected surfaces are cleaned and disinfected after each procedure. Air conditioning and ventilation in modern operating theatres can manage up to 20 changes of air per hour and the filtration of particles down to 5 microns in size. The procedures where the insertion of joint implants is predicted require the laminar flow of air and the filtration of particles bigger than 0.3 microns. The Atlanta Centers for Disease Control and Prevention believes that routine microbiological controls of operating rooms are not necessary. The operating rooms which do not meet the space and air conditioning standards require periodic microbiological controls of the environment.

[1] Matej Dolenc, dr. med., Splošna bolnišnica Jesenice, Kirurški oddelek, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice; matej.dolenc@sb-je.si

[2] Helena Ribič, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

UVOD

Okužbe mesta kirurškega posega predstavljajo 22-odstotni delež vseh okužb, povezanih z zdravstvom. V ZDA za okužbo mesta kirurškega posega (angl. *surgical site infections*, SSI) letno zboli približno 500.000 bolnikov. Za SSI zboli 2–5 % operiranih bolnikov. Smrtnost je ocenjena na 3 % *(1)*. Če upoštevamo letno število zbolelih, to znaša 15.000 smrti zaradi SSI. Za primerjavo navajamo, da je leta 2011 v ZDA v prometnih nesrečah umrlo 32.367 oseb. Vir okužbe je v večini primerov mikrobna flora bolnikov, manj pogosto je vir okužbe mikrobna flora osebja v bolnišnici. Okolje je kot vir SSI manj pomembno. Operacijski posegi v razvitem svetu potekajo v operacijskih dvoranah z nadzorovanim okoljem.

OKOLJE OPERACIJSKE DVORANE

Prostorske zahteve

Velikost operacijske dvorane je standardizirana, in sicer 36 m^2, pri namenskih operacijskih dvoranah pa 42 m^2 *(2, 3)*. V sobah za predoperativno pripravo in pooperativno okrevanje je prostorski standard 15–20 m^2 na bolnika. Na eno operacijsko dvorano je treba zagotoviti 1,5 postelje v sobi za okrevanje. Najmanjši razmik med posteljami naj bi bil 1,5 m *(2)*.

Operacijski blok razdelimo na štiri območja. Sterilno je območje operacijske dvorane in skladišče sterilnega materiala. Čisto je območje priprave bolnika na poseg, mesto umivanja rok pred posegom, skladišče opreme in materiala ter prostor, ki je namenjen rekreaciji. Zaščiteno območje je območje garderobe in filtra ter prebujevalnica. Nečisti prostori so namenjeni obdelavi odpadkov in pripravi uporabljenega kirurškega materiala na sterilizacijo.

Operacijski blok je arhitektonsko lahko zasnovan na dva načina. Enokoridorni sistem predvideva postavitev operacijskih dvoran ob enem hodniku, na katerem se križajo čiste in nečiste poti. Dvokoridorni sistem predvideva razporeditev operacijskih dvoran med dva hodnika, tako da je transport v operacijske dvorane in iz njih ločen. Manj je tudi križanja čistih in nečistih poti. Dvokoridorna zasnova operacijskega bloka zavzame več prostora kot enokoridorna in je tudi dražja. Glede rešitev higienskih zahtev je dvokoridorna zasnova boljša.

Prezračevanje in klimatizacija

Okolje v operacijskih dvoranah je nadzorovano. Priporočena temperatura zraka je 18–24 °C, zračna vlaga je 50–60 % *(4)*. V operacijskih dvoranah prve kategorije, kjer naj bi potekali vsi večji posegi, prezračevanje omogoča 20 menjav zraka na uro. Zračenje poteka izključno preko ventilacijskega sistema. Vsaj ena od petih menjav zraka je filtriran zunanji zrak. S filtri odstranimo 80–95 % delcev v zraku, ki so večji od 5 µm *(5)*.

V pogojih laminarnega toka in s tristopenjsko filtracijo ter filtracijo HEPA (angl. *high efficiency particulate filter*) lahko dosežemo 99,97-odstotno učinkovitost čiščenja delcev, ki so večji od 0,3 µm. Takšno prezračevanje je potrebno pri posegih z implantacijo sklepnih in drugih vsadkov *(6)*. Vertikalni laminarni tok omogoča manjše onesnaženje operacijskega mesta kot horizontalni laminarni tok. Pomanjkljivost vertikalnega laminarnega toka je ustvarjanje vrtinčenja zraka zaradi segrevanja zraka ob lučeh. Slabost horizontalnega laminarnega toka pa so ovire, ki jih predstavljajo osebje, mize in druga oprema.

Po tehničnih smernicah Ministrstva za zdravje Republike Slovenije prezračevanje omogoča 55 m^3 zraka na uro na osebo, ki dela v operacijskih prostorih. Filtracija naj bi bila tristopenjska, prva stopnja je na zajemu zraka kvalitete F5, druga stopnja kvalitete zraka F7-9 in tretja stopnja filtra kvalitete F9-H13 *(7)*.

Pri prezračevanju ločimo dva načina dovajanja zraka v operacijsko dvorano. Pri prvem dovajamo filtrirani zrak preko laminarnega toka na mesto operacije. Pri drugem načinu pa filtriranemu zraku dodajamo nefiltriran zrak iz operacijske dvorane ter s tem postopkom razredčimo bakterijsko populacijo v operacijski dvorani.

Filtri v prezračevalnih napravah so lahko vir aerogene okužbe, zato jih moramo nadzorovati po navodilih proizvajalca. V

operacijski sobi moramo vzdrževati območje nadtlaka. Vrata operacijske dvorane naj bodo med posegom zaprta.

Čiščenje in dezinfekcija

Zelo redko se kot vzrok okužbe operativnega mesta omenjajo površine, kot so mize, tla, stene, luči ali strop v operacijski dvorani *(8)*. Tla, stene in strop naj bodo iz neporoznih materialov, ki omogočajo enostavno čiščenje. Zaradi vzdrževanja čistega okolja vse navedene površine rutinsko čistimo *(9)*. Prostore in opremo čistimo po predvidenem načrtu, ki opredeljuje dnevno in generalno čiščenje. Po vsakem posegu in ob koncu operativnega dne opravimo mokro čiščenje tal z detergentom *(10)*. Ni dokazov, da rutinsko čiščenje površin med operativnimi posegi, ko ni očitne onesnaženosti, vpliva na pojavnost okužb mesta kirurškega posega *(9)*. Razkužujemo vso opremo in površine, ki so bile v stiku z bolnikom. Ob kontaminaciji površin s telesnimi tekočinami je treba površine mehanično očistiti in nato razkužiti. Ni dokazov, ki bi govorili v prid prekinitvi dela v operacijski dvorani ali prilagojenim postopkom čiščenja po posegih, ki so nečisti ali okuženi in pri katerih vidne površine niso okužene z izločki *(9)*. Za razkuževanje površin svetujemo razkužila na osnovi klora *(11)*. Pomembno je upoštevanje kontaktnega časa razkužila. Manjše okužene površine lahko razkužimo z alkoholnim razkužilom. Samolepilne preproge na vhodu v operacijsko dvorano ne zmanjšajo števila mikrobov na podplatih. Uporaba ultravijolične (UV) svetlobe z namenom dezinfekcije zraka v operacijski dvorani ima nasprotnike in tudi zagovornike *(9, 12)*. Center za nadzor bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) v Atlanti v priporočilih za preprečevanje okužb mesta kirurškega posega iz leta 1999 navaja, da uporaba UV-svetlobe ni smiselna za preprečevanje tovrstnih okužb.

OKUŽBE MESTA KIRURŠKEGA POSEGA

Za obvladovanje SSI je potrebno prepoznavanje vira patogenih mikroorganizmov, ki so povzročitelji okužb. Večino SSI povzroči normalna flora bolnika in osebja. Do okužbe pride zaradi vnosa mikrobov v rano s kontaktom. Prenos preko okuženega zraka je manj pogost. Bakterije, kožne luske in prah se ob gibanju osebja in zraka dvigujejo v zrak in usedajo na površine. Delci, ki se gibljejo z zrakom, merijo 0,3–100 µm. Delci, ki so manjši od 5 µm, se zaradi majhne mase ne usedajo, pač pa lebdijo v zraku. Študije, ki so bile opravljene ob pogojih ultra čistega zraka v operacijskih dvoranah, kažejo, da je pogostnost okužb mesta kirurškega posega odvisna tudi od števila CFU (angl. *colony-forming units*) na m^3 v operacijski dvorani. Posledica višjih vrednosti je lahko več okužb mesta kirurškega posega *(6)*.

V operacijski dvorani naj pri posegu sodeluje le nujno potrebno osebje. Gibanje osebja med kirurškim posegom zmanjšamo na minimum. Količina mikrobov v zraku je premo sorazmerna številu oseb, ki sodeluje pri operativnem posegu *(9)*. V operacijski dvorani naj bo med posegom le nujna oprema. Po veljavni zakonodaji Republike Slovenije je epidemiološko spremljanje okužb, povezanih z zdravstvom, vključno s SSI, dolžnost zdravstvene ustanove.

NADZOR OKOLJA OPERACIJSKE DVORANE

Rutinsko jemanje nadzornih kužnin v operacijski dvorani, ki ustreza standardom, navedenim zgoraj v poglavju o okolju, nima pravega pomena *(6)*. Izvid, ki ga dobimo, je le odraz trenutnih razmer in lokacije jemanja nadzornih kužnin. Tudi po mnenju CDC je rutinski mikrobiološki nadzor operacijske dvorane nepotreben *(9)*. Bakteriološki nadzor je pomemben pri raziskovanju epidemičnih dogodkov, preverjanju novih postopkov čiščenja, dezinfekcije in prezračevanja ter po vzdrževalnih delih v operacijski dvorani in na prezračevalnih napravah. V teh primerih glede na to, kaj želimo nadzorovati, vzorčimo zrak, vodo ali pa vzamemo nadzorne brise površin. Vzorčenje okolja v operacijskih dvoranah zapletajo referenčne vrednosti, ki niso natančno določene. Tudi interpretacija izvidov je problem zaradi nedorečenih referenčnih vrednosti.

Vzorčenje zraka

Na voljo sta vsaj dva načina vzorčenja zraka, in sicer klasično pasivno izpostavljanje gojišč ter aktivno volumetrično vzorčenje zraka. Vzorčenje opravimo po vsaj 24 urah neprekinjenega delovanja prezračevalne naprave *(10)*.

Pasivni način je izpostavljanje agarja v petrijevki za 30–60 minut. Časovno daljše izpostavljanje lahko agar izsuši. Gojišče mora zagotoviti rast širokega spektra bakterij in gliv. Svetovna zdravstvena organizacija priporoča uporabo SCDA (angl. *Soybean Casein Digest Agar*) in TSA (angl. *Trypticase Soy Agar*). Gojišče izpostavimo na točno določeno mesto v prostoru, vsaj en meter od tal in en meter od najbližje ovire. Predvidevamo, da z metodo usedanja zajamemo delce, ki so večji od 5 µm. Metoda je kvalitativna in orientacijska.

Vse bolj se za mikrobiološki nadzor zraka uporablja naprave, ki s filtracijo ujamejo mikroorganizme iz zraka ali pa tok zraka usmerijo na plošče z gojišči. Na voljo je več vrst naprav. Črpalke posesajo določen volumen zraka (običajno 1.000 litrov). Pretok sesanja je različen in je odvisen od vrste uporabljene naprave. Plošče z gojiščem za tem v mikrobiološkem laboratoriju inkubirajo, porasle kolonije preštejejo in identificirajo. Rezultat je kvantitativen in je izražen v obliki CFU/m3.

Z vzorčenjem zraka želimo dobiti informacijo o vrsti in številu mikrobov v prostoru *(13)*. V aerosolu, ki ga testiramo, pogosto poleg bakterij najdemo tudi glive, ki jih izoliramo na gojiščih, kot je Sabouraudovo.

V klasično prezračevanih operacijskih dvoranah z 20 menjavami zraka na uro je dopustno število 50–150 CFU/m3. V Veliki Britaniji je spodnja meja 35 CFU/m3 ob mirujoči operacijski dvorani ter do 180 CFU/m3 ob obratovanju operacijske dvorane. V pogojih ultra čistega zraka (HEPA) je meja 10 CFU/m3 na razdalji 30 cm od rane in ob uporabi klasičnih operacijskih oblačil *(6)*.

Vzorčenje površin, ki se jih pogosto dotikamo

Brise površin na snažnost opravimo na predmetih, ki se jih pogosto dotikamo: ključke, telefonske slušalke, tipkovnice, pipe, stikala, pohištvo itd. Z mikrobiološko analizo dobimo podatek o skupnem številu mikroorganizmov na površinsko enoto in podatek o prisotnosti indikatorskih bakterij.

Absolutnih kriterijev za oceno snažnosti površin v zdravstvenih ustanovah ni. Glede na razpoložljivo literaturo sklepamo, da so površine čiste, če celotno število mikroorganizmov ne presega 5 CFU/cm^2. V brisu površine ne sme porasti nobena izmed indikatorskih bakterij, ki so: *Escherichia coli*, druge enterobakterije, *Staphylococcus aureus, Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii (14)*.

Voda

Za umivanje rok pred kirurškim posegom zadošča pitna voda (manj kot 200 mikroorganizmov/ml) *(6)*. Za preprečevanje okužb z okuženo vodo temperatura hladne vode na pipi ne sme preseči 20 °C, temperatura tople vode pa mora doseči vsaj 51 °C. Periodično je zaradi preprečevanja razvoja legionele treba temperaturo tople vode na izlivkah zvišati na vsaj 66 °C *(15)*.

Ob prekinitvah oskrbe z vodo in vzdrževalnih delih na vodovodnem omrežju je potrebna dekontaminacija omrežja s povečano temperaturo vroče vode na 71–77 °C ali s povečano vsebnostjo klora oz. drugega sredstva za dezinfekcijo vode.

Vzorčenje vode opravimo na mikrobiološke, fizikalno kemijske in biološke kontaminante. Pogostnost in mesta vzorčenja vode na nivoju bolnišnice določi Komisija za preprečevanje bolnišničnih okužb. Vzorčenje je nujno ob zagonu novega omrežja, obsežnejših popravilih in sumu bolnišnične okužbe, povezane z vodnim virom *(16)*.

ZAKLJUČEK

S standardnimi postopki in standardiziranim okoljem operacijske dvorane rutinski mikrobiološki nadzor okolja operacijske dvorane ni potreben. V primeru epidemioloških študij nadziramo predvsem zrak in površine. Če okolje operacijske dvorane ni skladno s predpisi, je potreben periodičen mikrobiološki nadzor okolja. Vsaka operacijska dvorana ali operacijski blok mora imeti izdelan svoj protokol nadzora nad okužbami, ki ga je treba tudi redno posodabljati.

LITERATURA

1. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. Inf Contr Hosp Epidem. 2008; 29 (Suppl 1): S51-61.
2. Building guidelines for a surgical department. March 2004 [internet]. [citirano 2013 Sep 29] Dosegljivo na: http://kennisplein.zorgenbouw.nl/Pdf/CBZ%20Website/English/Summaries/Hospitals/english_115.pdf
3. Ministrstvo za zdravje republike Slovenije. Prostorsko tehnična smernica TSG-12640-001:2008, zdravstveni objekti, zvezek 2-bolnišnica [internet]. [citirano 2013 Sep 29] Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/investicije_2008_zapisniki/TS_Zvezek_2_B_18_avgust_08.doc
4. Hamlin L, Richardson-Tench M, Davies M. Perioperative nursing. Chatswood: Mosby, Elsevier; 2009.
5. Infection Prevention Working Party. Hospitals. Circumstances during (minor) surgical and invasive procedures. Revision april 2011 [internet]. [citirano 2013 Sep 29] Dosegljivo na: http://www.wip.nl/UK/free_content/Richtlijnen/Circumstances%20invasive%20procedures.pdf
6. Dharan S, Pittet D. Environmental controls in operating theatres. J Hosp Inf 2002; 51: 79-84.
7. Ministrstvo za zdravje republike Slovenije. Prostorsko tehnična smernica TSG-12640-001:2008, zdravstveni objekti, zvezek 1-bolnišnica [internet]. [citirano 2013 Sep 29] Dosegljivo na: http://www.race-fram.si/dokument.aspx?id=3718&langid=1060
8. International federation of infection control. Surgical site infection [internet]. In: Firedman C, Newson W. Basic concept of infection control, IFIC, 2nd ed, 2011: 225-36. [citirano 2013 Sep 29] Dosegljivo na: http://www.theIFIC.org
9. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al, Guideline for prevention of surgical site infection. Inf Contr Hosp Epid. 1999: 20: 247-78.
10. Woodhead K, Taylor EW, Bannister G, et al. Behaviours and rituals in the operating theatre. J Hosp Inf. 2002; 51: 241-55.
11. Infection Prevention Working Party. Hospitals. Cleaning of rooms, furniture and objects. Revision: july 2009 [internet]. [citirano 2013 Sep 29] Dosegljivo na: http://www.wip.nl/UK/free_content/Richtlijnen/cleaning%20of%20rooms%20and%20furniture%20071030def.pdf
12. Howard JL, Hanssen AD. Principles of clean operating room environment. J Arthroplasty. 2007; 22 (Suppl 3): No7: 6-11.
13. Ribič U. Učinkovitost razkužil na delovnih površinah. Univerza v Ljubljani: Biotehniška fakulteta. Ljubljana; 2010.
14. Ribič H, Grmek Košnik I. Tehnologija čiščenja v SBJ, Kranj; 2012.
15. Sehulster L, Chinn RYW, Guidelines for Environmental Infection Control in Health - Care Facilities. MMWR Recomendations and Reports. 2003; 52 (RR10): 1-42.
16. Nadzor nad kakovostjo pitne vode iz vodovodnega omrežja - bolnišnice in druge zdravstvene ustanove. Delovna skupina pri ministrstvu za zdravje republike Slovenije. Poglavje 12: Nadzor nad kakovostjo vode. Ljubljana; 2009.

Tjaša Žohar Čretnik[1], Darja Keše[2]

Nadzor vode pri preprečevanju okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo

Water Resources Monitoring for Prevention of Healthcare-associated Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vodni viri, okužbe, povezane z vodnimi viri, vodovodno omrežje, vzdrževanje

Zaradi globalnega segrevanja in povečevanja števila imunsko oslabljenih bolnikov lahko pričakujemo, da se bo pomen povzročiteljev okužb, povezanih z vodnimi viri, povečeval. Pomembno je, da poznamo okoliščine, v katerih se mikroorganizmi uspešno razmnožujejo, pota njihovega prenosa in načine, kako lahko uspešno ukrepamo. Na področju preprečevanja okužb, povezanih z vodnimi viri, moramo kar najbolj poudariti pomen preventivnega vzdrževanja vodovodnega omrežja od mesta zajema vode do mesta uporabe ter vseh površin, ki prihajajo v stik z vodo in bolnikom. Kadar se razvijejo biofilmi in kadar v sistem vstopijo patogeni mikroorganizmi, je stanje izjemno težko sanirati.

ABSTRACT

KEY WORDS: water resources, waterborne infections, water distribution system, maintenance

Because of global warming and rising number of immunocompromised patients, it is expected that waterborne infections will become even more important in the future. We have to understand the circumstances under which waterborne microorganisms multiply in distribution systems, know their routes of transmission to the patients, and the measures we can apply to prevent infections. Preventive maintenance of water distribution system from the source to the consumer and all the surfaces that come in contact with water and patients is critical. Once biofilms are formed and pathogenic microorganisms enter the distribution system, the situation becomes very difficult to manage.

[1] Mag. Tjaša Žohar Čretnik, dr. med., Oddelek za mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; tjasa.cretnik@zzv-ce.si

[2] Doc. dr. Darja Keše, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Zaloška ulica 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Bremena okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo (OPZO), ki jih lahko pripišemo vodnim virom, ne poznamo. Večino znanja smo pridobili z raziskovanjem posameznih epidemij. V bolnišničnem okolju so prisotni številni vodni viri. Kot za drugo neživo okolje velja, da je težko dokazati vzročno povezavo med njimi in okužbo. Slabo poznamo povezavo med stopnjo kontaminacije vira v okolju in pogostostjo določene vrste okužbe *(1)*.

Zaradi različnih ukrepov, tudi prehoda z umivanja na razkuževanje rok, poraba vode v bolnišnicah pada, kar povečuje nevarnost zastojev v vodnem omrežju *(1)*. Svetovna zdravstvena organizacija vsaki zdravstveni ustanovi priporoča, da kot del načrta preprečevanja in obvladovanja OPZO pripravi vodovarstveni načrt (angl. *water safety plan*). Načrt mora vključevati vse vidike obvladovanja preskrbe z vodo in njene uporabe, ne nazadnje tudi oceno porabe vode in ukrepanje v primeru prekinitve oskrbe z vodo *(2)*. Pomembno vlogo pri obvladovanju vodnih virov v bolnišničnem okolju je v Sloveniji odigral Zdravstveni inšpektorat, ki je bolnišnicam naložil, da to področje obvladujejo po principih HACCP (angl. *hazard analysis and critical control points*). Skupina za pitno vodo, kot jo imenujemo v Splošni bolnišnici Celje, tako deluje od leta 2005, prej pa smo problematiko obvladovali v okviru Komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb (KOBO). Pomembno je, da vemo, da je po slovenski zakonodaji upravljavec vodovodnega omrežja odgovoren za distribucijo zdravstveno ustrezne pitne vode do vhoda v zgradbo, od tam naprej pa je odgovoren lastnik objekta *(3)*.

VODNI VIRI V BOLNIŠNIČNEM OKOLJU

Vodne vire v bolnišničnem okolju ločujemo glede na vrsto vode in namen uporabe. Na oboje so vezane zahteve za kakovost.

Najosnovnejše zahteve veljajo za hladno pitno vodo, ki mora ustrezati zahtevam Pravilnika o pitni vodi tako na vstopu v zgradbo kot na mestu uporabe *(3)*.

Vode, ki morajo ustrezati dodatnim zahtevam glede temperature, mikrobioloških in drugih kriterijev so: topla voda, kopalna voda, voda, ki se uporablja v hemodializi, prečiščena voda glede na zahteve Evropske farmakopeje in sterilna voda, ki je bodisi sterilizirana pitna voda bodisi sterilna prečiščena voda.

Glede na namen uporabe je treba ločiti vodo za pitje in pripravo hrane, zdravstveno nego, hemodializo, pripravo zdravil, izpiranje instrumentov in pripomočkov, fizioterapevtske kopeli, hlajenje in ogrevanje zdravil, hrane in krvnih pripravkov, vodo, ki se uporablja pri zobozdravstvenih posegih, za redčenje mil, razkužil, za čiščenje, pranje, vlaženje zraka, in vodo, ki se uporablja pri laboratorijskih preiskavah.

Kakovost vode lahko pomembno poslabšajo elementi, ki so vgrajeni v omrežje, kot so perlatorji, filtri, mehčalci, ledomati, prhe, pitniki, avtomati za pijače itd. *(4)*.

Vsaka vrsta vode in vsak v omrežje vgrajen element potrebuje načrt vzdrževanja.

OKUŽBE, POVEZANE Z VODNIMI VIRI

Povzročitelji okužb, povezani z vodnimi viri, se na bolnika prenašajo z neposrednim stikom, z zaužitjem, z vdihovanjem aerosolov, aspiracijo kontaminirane vode in s posrednimi stiki preko kontaminiranih površin in pripomočkov *(4)*. Do vdihovanja aerosolov pride pri tuširanju, pri kopanju v hidroterapevtskih bazenih, ko se za vlaženje zraka uporabljajo nebulizatorji, in pri pršenju iz odtokov, ki nastane, kadar je curek vode usmerjen naravnost v odtok umivalnika *(5)*.

Zaradi mikroorganizmov iz vodnih virov prihaja do okužb kože, ran, dihal in sistemskih okužb *(1, 4, 5)*.

Med pomembnimi povzročitelji okužb, povezanimi z vodnimi viri, so *Legionella pneumophila*, netuberkulozne mikobakterije, *Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Sphingomonas paucimobilis, Acinetobacte baumannii, Acinetobacter junii, Elizabethkingia meningoseptica, Serratia marcescens* in tudi filamentozne glive iz rodov *Aspergillus* in *Fusarium (1, 4, 5)*.

Legioneli je posvečen poseben prispevek v tem zborniku, zato o njej na tem mestu ne bomo razpravljali. Netuberkulozne mikobakterije povzročajo okužbe kože, dihal in

sistemske okužbe. Okužbe, povezane z vodnimi viri, povzročajo bakterije *Mycobacterium avium* kompleksa (angl. *Mycobacterium avium complex*, MAC), druge počasi rastoče mikobakterije, kot so *Mycobacterium kansasii* in *Mycobacterium xenopi*, ter hitro rastoče mikomakterije *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* in *Mycobacterium mucogenicum*. Pogostost okužb z netuberkuloznimi mikobakterijami narašča, njihovo zdravljenje pa je zahtevno, dolgotrajno in drago *(6)*. Te bakterije najdemo v visokem deležu vodovodnih sistemov, tudi tistih, v katerih ne uporabljajo dezinfekcijskih sredstev *(7)*. Netuberkulozne mikobakterije so odpornejše proti dezinfekcijskim sredstvom in raziskave v Združenih državah Amerike so pokazale, da ob uporabi klora in kloramina pride do selekcije bakterij MAC *(7, 8)*.

Poleg pravih epidemij so netuberkulozne mikobakterije povezane tudi z opisi navideznih (psevdo) epidemij. Le-te se posledica na primer izpiranja ust s kontaminirano vodo pred bronhoskopijo ali odvzemom sputuma, uporabe kontaminirane destilirane vode in uporabe kontaminirane vode pri laboratorijskih postopkih *(5)*.

P. aeruginosa je med gramnegativnimi nefermentativnimi bakterijami najpomembnejši povzročitelj OPZO. V povezavi z vodnimi viri ga najdemo v umivalnikih, odtokih umivalnikov, na mrežicah izlivk ter na površinah različnih plastičnih cevk, ki so v stiku z vodo *(1, 5)*. Nekateri avtorji so mnenja, da je prenos *P. aeruginosa* z vodnih virov na bolnika pomembnejši kot posredni ali neposredni prenos z bolnika na bolnika *(9)*. Opisane so okužbe, povezane s tuširanjem, z redčenjem mil in razkužil, s čiščenjem s kontaminirano vodo in z odmrzovanjem plazme v kopelih s kontaminirano vodo *(5)*.

UKREPI ZA OBVLADOVANJE OKUŽB, POVEZANIH Z VODNIMI VIRI

Ker se v pitni vodi nahaja normalna mikrobna flora, je pri obvladovanju kakovosti pitne vode najpomembnejši vidik obvladovanje ponovnega oziroma pretiranega razmnoževanja v vodi prisotnih mikroorganizmov. Na rast mikrobov v vodi ključno vplivajo vrste prisotnih mikroorganizmov, temperatura, količina hranil in količina dezinfekcijskih sredstev. Do pospešenega razmnoževanja vodnih mikroorganizmov prihaja v delih omrežja z nizkim pretokom, oziroma povsod, kjer voda stoji in kjer so prisotni sedimenti, v delih omrežja, kjer je topla voda prehladna in hladna voda pretopla, v ustekleničeni vodi, na filtrih, v glavah tušev, v termostatskih izlivkah itd. *(4)*. Biofilmi nastanejo praktično v vsakem omrežju. Njihova sestava zori več let in je za predel omrežja značilna. Ugotovili so na primer, da je količina oportunističnih povzročiteljev okužb, povezanih z vodnimi viri v biofilmu, ki se stvori v glavi tuša, tudi stokrat večja od količine v vodi sami *(2)*. Bakterije v biofilmu so zaščitene pred dezinfekcijskimi sredstvi, kar je še posebej pomembno, če v sistem vstopijo patogene bakterije.

Če želimo preprečiti okužbe, povezane z vodnimi viri, moramo obvladovati vodovodno omrežje in vse, kar prihaja v stik z vodo in bolnikom.

Številni ukrepi so povezani s tehnično izvedbo omrežja in priključkov v omrežje. Če jih moramo izvajati, največkrat pomeni, da so bile pri načrtovanju in/ali izvedbi storjene napake. Pomembnejše napake so:

- cevi za hladno in toplo vodo so preblizu skupaj ali so slabo izolirane,
- končni kraki vodovodnega omrežja so predolgi in v njih voda zastaja,
- toplotni zbiralniki nimajo izpustov na dnu ali nimajo vgrajenih tipal za merjenje temperature na ustreznih mestih,
- pri gradbenih obnovah pride do slepih rokavov (npr. odstrani se le umivalnik),
- število umivalnikov in izlivk je glede na uporabo preveliko,
- pritisk v omrežju je previsok ali prenizek,
- umivalniki so preblizu površinam, kjer se rokuje z materiali, namenjenimi bolniku, in
- curek vode je usmerjen neposredno v odtok.

Drugi sklop ukrepov je povezan z vzdrževanjem omrežja in površin ter naprav, ki prihajajo v stik z vodo. Za vsak element je treba pripraviti načrt vzdrževanja, v katerem opredelimo najmanj, kaj vzdržujemo, kako izvajamo postopke, kako pogosto, kdo

postopke izvaja, kako izvajanje nadzorujemo in kako ravnamo, če pride do odstopanj.

Med pomembnejšimi postopki, ki jih moramo opredeliti, so:

- ukrepi pred predajo vodovodnega omrežja v uporabo (izpiranje, razkuževanje),
- ukrepi ob adaptacijskih delih (obveščanje, začasna prepoved uporabe, izpiranje, razkuževanje),
- vzdrževanje toplotnih zbiralnikov (nadzorovanje temperature, pregrevanje, čiščenje),
- uporaba primernih dezinfekcijskih postopkov na vodovodnem omrežju (pregrevanje, stalna in občasna kemijska dezinfekcija, drugi postopki),
- vzdrževanje filtrov (pravočasna menjava),
- vzdrževanje izlivk (čiščenje, odstranjevanje vodnega kamna, čiščenje ali odstranitev perlatorjev),
- vzdrževanje pitnikov,
- vzdrževanje hidroterapevtskih kadi (menjavanje vode, čiščenje in razkuževanje površin),
- ravnanje z mili in razkužili, če se za redčenje uporablja vodovodna voda,
- vzdrževanje dializnih naprav,
- vzdrževanje aparatov za procesiranje endoskopov,
- vzdrževanje vodnih kopeli,
- vzdrževanje vlažilcev zraka,
- vzdrževanje aparatov v zobozdravstvu,
- obvladovanje postopkov pranja in
- obvladovanje postopkov čiščenja neživih površin.

NADZOR

Pomembni obliki nadzora sta meritve temperatur v omrežju in mikrobiološko vzorčenje.

Meritve temperatur hladne in tople vode razkrijeta večino tehničnih napak v omrežju, zato je treba vztrajati z iskanjem tehničnih rešitev, dokler temperature v omrežju niso ustrezne in stabilne skozi daljše časovno obdobje. Ker meritve zahtevajo veliko časa, naše izkušnje pa kažejo, da jih mora izvajati neodvisno osebje, je pomembno, da tudi za te meritve pripravimo načrt in točke merjenja skozi čas spreminjamo. Načrt pripravimo glede na strukturo omrežja tako, da lahko čim bolje sklepamo na napake.

Tudi za mikrobiološko vzorčenje moramo pripraviti načrt. Vzorčenje brez jasno opredeljenih ciljev ni smiselno. Nujno je pred predajo sistema v uporabo, po posegih v omrežje, med validacijo postopkov dezinfekcije (v Sloveniji nimamo seznama odobrenih dezinfekcijskih postopkov za vodovodna omrežja), med vzpostavljanjem sistema nadzora, po spremembah postopkov vzdrževanja in zaradi raziskave epidemije *(4, 10)*. Frekvenca vzorčenja je v teh primerih večja. Ko dokažemo, da je sistem stabilen oziroma varen, lahko frekvenco vzorčenja znižamo. Za obvladovanje vseh bioloških kontaminacij, ne le kontaminacij vodnih virov, imamo na razpolago vsaj dve učinkoviti orodji - sistem HACCP in metodologijo, opisano v standardu ISO 14698 *(10, 11)*. Načrt vzorčenja mora glede na stanje sistema in oceno tveganj pripraviti vsaka ustanova sama.

MIKROBIOLOŠKI KAZALCI KAKOVOSTI VODE

Pravilnik o pitni vodi določa, katere parametre določamo za ugotavljanje mikrobiološke kakovosti pitne vode. Pravilnik ne obsega ostalih namenov uporabe, ki so prisotni v bolnišnici, logično pa je, da za vse vodne vire z dodatnimi zahtevami veljajo najmanj zahteve iz Pravilnika o pitni vodi *(3)*. Pravilnik tako ne opredeljuje niti mikrobioloških parametrov, metod, pogostosti vzorčenja za vodne vire s posebnimi zahtevami, niti kriterijev sprejemljivosti. Ker ne poznamo povezave med stopnjo kontaminacije vodnega vira in pogostostjo OPZO, ki jih povzročajo mikroorganizmi iz vodnih virov, kriterije sprejemljivosti za različne vodne vire postavljamo izkustveno. Pri pripravi lastnega načrta se lahko delno opremo na vire v literaturi in tuja priporočila.

Francoska priporočila glede obvladovanja neživega okolja podajajo pogostost vzorčenja in kriterije sprejemljivosti za kopalno vodo in vodo za standardno nego in kirurško umivanje rok. Priporočajo, da v vzorcih teh voda v 100 ml vzorca ne sme biti prisoten *P. aeruginosa*, vzorčenje pa naj bi se izvajalo enkrat mesečno *(12)*. Slovenski Pravilnik o

kopalnih vodah, ki se uporablja za bazene, prav tako zahteva odsotnost *P. aeruginosa* v 100 ml vzorca *(13)*.

Center za nalezljive bolezni v Atlanti v smernicah za obvladovanje neživega okolja iz leta 2003 postavlja kriterije sprejemljivosti le za področje hemodialize *(4)*.

Vzorčenje in vzdrževanje aparatov za dializo in procesiranje endoskopov povsod po svetu urejajo posebej *(4, 12, 14-16)*.

Na vseh ostalih področjih smo pri pripravi načrtov prepuščeni lastni presoji. Tudi zaradi tega je pomembno, da se naloge lotimo sistematično in s pomočjo priznanih orodij za obvladovanje tveganj. Bistveno je namreč, da z vzorčenjem ugotovimo, kaj je v našem okolju tisto, za kar domnevamo, da ni povezano s povečanim tveganjem za razvoj OPZO. To ugotovljeno normalno stanje lahko definiramo kot ciljno vrednost, ki ji želimo slediti z nadaljnjimi vzorčenji. Ugotoviti moramo tudi, kako pogosto je treba vzorčiti, da dokažemo, da je sistem stabilen.

ZAKLJUČEK

Ker ne poznamo bremena okužb, povezanih z vodnimi viri v bolnišničnem okolju, in ker si moramo kriterije sprejemljivosti za posamezne vodne vire ter načrt ravnanja pripraviti v vsaki ustanovi sami, bi bilo pomembno, da si ustanove izmenjujejo podatke o sistemu nadzora in rezultatih vzorčenja. Le tako bi lahko pridobivali nova znanja in na podlagi več izkušenj sodili, kaj je na tem področju dovolj varno in hkrati stroškovno učinkovito.

LITERATURA

1. Streifel A. Healthcare-associated infections and the environment. In: Mayhall CG, ed. Hospital epidemiology and infection control. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 1051–8.
2. Davison A, Stevens M, Callan P, et al, Water safety plans. Managing drinking-water quality from catchment to consumer. Geneva: Word Health Organization; 2005. [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/wsp0506/en/index.html
3. Pravilnik o pitni vodi. Uradni list RS, št. 19/04.
4. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and HICPAC. Atlanta: CDC; 2003 [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5210a1.htm
5. Williams MM, Ambruster CR, Arduino MJ. Plumbing of hospital premises is a reservoir for opportunistically pathogenic microorganisms: a review. Biofouling. 2013; 29 (2): 147–162.
6. Cook JL. Nontuberculous mycobacteria: opportunistic environmental pathogens for predisposed hosts. British Medical Bulletin. 2010; 96: 45–59.
7. van der Wielen PWJJ, van der Kooij D. Nontuberculous mycobacteria, fungi and opportunistic pathogens in unchlorinated drinking water in the Netherlands. App Environ Microbiol. 2013; 79 (3): 825–34.
8. Wang H, Edwards M, Falkinham JO, et al. Molecular survey of the occurrence of *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and amoeba hosts in two chloraminated drinking water distribution systems. App Environ Microbiol. 2013; 78: 6285–94.
9. Blnc DS, Nahimana I, Petignat C, et al. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infections in intensive care units. Int Care Med. 2004; 30: 1964–8.
10. ISO 14698-1:2003 Cleanrooms and associated controlled environments - biocontamination - Part 1: General principles and methods.
11. ISO 14698-2:2003 Cleanrooms and associated controlled environments - biocontamination - Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data.
12. Cavallo JD, Antoniotti G, Baffoy N, et al. Surveillance microbiologique de l´environnement dans les établissements de santé Air, eaux et surfaces. 2002. [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na: http://ispb.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402934456.
13. Pravilnik o minimalnih higienskih in drugih zahtevah za kopalne vode. Uradni list RS, št. 44/00.

14. Delovna skupina pri Ministrstvu za zdravje RS. Preprečevanje okužb pri endoskopskih posegih. Strokovne podlage za pripravo programa za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb. [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/zdravstveno_varstvo_v_posebnih/NAKOBO_september_2010/MZ_pogl_7.6_Endoskopija_2009.pdf
15. Holton J. Infection risks of endoskopy. In: Mayhall CG, ed. Hospital epidemiology and infection control. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 922–35.
16. Patel RP, Thompson ND, Arduino MJ. Control of infections associated with hemodialysis. In: Mayhall CG, ed. Hospital epidemiology and infection control. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 936–56.

Darja Keše[1], Rok Kogoj[2], Tjaša Žohar Čretnik[3]

Okužbe z legionelo, povezane z zdravstvom

Healthcare-Associated Legionnaire's Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: legionela, legioneloze, bolnišnične okužbe, genotipizacija, sekvenciranje

Legionele povzročajo bolnišnične okužbe, okužbe domačega okolja in okužbe, povezane s potovanji. Pogostnost bolnišničnih okužb je v porastu povsod po svetu. Vir okužbe je vodovodni sistem, ki je koloniziran z legionelo. Legionarska pljučnica se po kliničnih znakih ne razlikuje od pljučnice drugih bakterijskih povzročiteljev, zato je potrebna ustrezna laboratorijska diagnostika. Za ugotavljanje in potrjevanje okoljskega izvora legioneloze pri bolniku in s tem tudi uvajanje hitrih postopkov za preprečevanje nadaljnjih okužb je pomembna tipizacija bakterije *Legionella pneumophila*. Obstaja več fenotipskih in genotipskih metod za razlikovanje posameznih sevov. Nedavno so razvili metodo genotipizacije s sekvenčno analizo *L. pneumophila* (angl. *sequence-based typing*, SBT), ki temelji na določanju nukleotidnega zaporedja sedmih genskih lokusov. Metoda SBT omogoča hitro tipizacijo izolatov legionel neposredno iz kliničnega materiala in iz okoljskih vzorcev. Metoda je standardizirana in se uporablja kot metoda izbora za epidemiološko poizvedbo izbruhov legioneloz.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Legionella*, legionellosis, nosocomial infections, genotyping, sequencing

Legionella can cause nosocomial, community-acquired or travel-related infections. The incidence of hospital-acquired legionellosis appears to be increasing. The source of *Legionella* infection is a contaminated water distribution system. Legionnaire's disease has no clinical features that clearly distinguish it from other types of pneumonia; therefore an accurate laboratory investigation is needed. When a case of legionellosis is detected, it is important to identify the source of infection by typing methods for preventing further cases. As *L. pneumophila* is very common in the environment, a wide range of methods, both phenotypic and genotypic, has been developed for the purpose of distinguishing between individual strains. A DNA sequence-based typing (SBT) method was recently developed. It is based on the determination of the nucleic acid sequence of seven gene loci and offers a solution for the problem of reproducibility and standardization. SBT enables rapid typing of *Legionella* isolates directly from clinical materials and environmental samples. The method is now standardized and used in national and inter-national *L. pneumophila* outbreak investigations.

[1] Doc. dr. Darja Keše, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška ulica 4, 1000 Ljubljana; darja.kese@mf.uni-lj.si

[2] Rok Kogoj, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška ulica 4, 1000 Ljubljana

[3] Mag. Tjaša Žohar Čretnik, dr. med., Oddelek za mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

UVOD

Legionele so po Gramu negativne pleomorfne bakterije, ki živijo v različnih vodnih okoljih in so sposobne preživeti tudi v vlažni zemlji in mulju. Izjema je vrsta *L. longbeachae*, ki jo lahko najdemo v zemlji za vrtnarjenje in kompostu *(1)*. V rod *Legionella* uvrščamo do sedaj prepoznanih 56 vrst in preko 70 seroloških skupin. Pri ljudeh so dokazali 20 vrst legionel, ki so povzročile okužbo, vendar pa je v Evropi in Ameriki najbolj virulentna vrsta *L. pneumophila*, ki povzroča nad 90 % vseh legioneloz. Od tega 84 % bakterij, ki so povzročile okužbo pri ljudeh, je iz serološke skupine (angl. *serological group*, sg) 1, tej pa sledijo sg. 6, sg. 3 in sg. 10 *(1)*. Raziskave so pokazale, da izmed legionel, ki jih najdemo v okolju, *L. pneumophila* ni prevladujoča. Prav tako je znano, da obstaja večja raznolikost legionel v okolju kot pa pri kliničnih izolatih *(2)*. Francoski raziskovalci so *L. pneumophila* dokazali le v 28 % med izolati iz vodnega okolja, medtem ko je bila dokazana v 95,4 % od vseh legionelnih izolatov iz bolnikovih kužnin *(3)*. Podobno so v svoji devetletni študiji prikazali tudi italijanski raziskovalci, ki so v vodovodnem sistemu bolnišnic dokazali *L. pneumophila* sg. 2-14 v 55 % pregledanih legionelnih vzorcev, medtem ko je bila *L. pneumophila* sg. 1 dokazana le v 31 %. *(4)*. Ti podatki nakazujejo, da je visok delež legioneloz, povzročenih z *L. pneumophila* sg. 1, odraz njene visoke virulence *(3)*. Seveda pa obstaja tudi večja verjetnost, da je število legioneloz, povzročenih z drugimi legionelami, podcenjeno, saj razen izolacijske in molekularne metode ni na voljo drugih testov z visoko občutljivostjo *(5)*. Pri pregledu 41 prospektivnih študij etiologije pljučnic v Evropi so ugotovili, da je *L. pneumophila* povzročila pljučnico domačega okolja pri 1,9 % bolnikov, pri 4,9 % bolnišničnih pljučnicah in pri 7,9 % bolnikov, zdravljenih v enotah intenzivne nege *(6)*. Nasprotno pa so s študijami v Nemčiji ugotovili pojavljanje bolnišničnih in zunajbolnišničnih legioneloz v enakem deležu (3,7 % proti 3,8 %) *(7)*. Vodovodne sisteme pogosto kolonizirajo tudi vrste *L. anisa*, *L. dumoffi*, *L. bozemani*, *L. micdadei* in *L. feeleii*, a okužbe povzročajo zelo redko, običajno le pri imunsko oslabljenih bolnikih v zdravstvenih ustanovah *(8)*.

LEGIONELA IN NJEN HABITAT

Legionele so fakultativni ali obligatni znotrajcelični paraziti, ki se razmnožujejo znotraj gostiteljevih celic, kot so praživali in humani makrofagi. Njihove naravne gostitelje in rezervoarje predstavljajo predvsem amebe, ki so tudi pogosto naseljene v biofilmih vodovodnega sistema *(5)*. Za legionele je značilno, da so termotolerantne bakterije, saj preživijo pri temperaturi med 0 in 60 °C, a se razmnožujejo le med 25 in 45 °C. Pri nižji temperaturi preidejo v stanje dormance *(9)*. V naravnem okolju so navzoče v nizkih koncentracijah, vendar lahko vstopajo v umetne vodne sisteme, kjer večinoma naseljujejo biofilme. Tu imajo ugodnejše razmere za razmnoževanje, na kar vplivata predvsem temperatura in prisotnost drugih mikroorganizmov, ki jim zagotavljajo hranila in jih ščitijo pred neugodnimi dejavniki *(1)*. Zato biofilmi predstavljajo za legionelo pomembno ekološko nišo in tudi poglaviten vir za okužbe človeka. Našli so jih v hladilnih stolpih, v slabo vzdrževanih vodovodnih napeljavah domov, hotelov, bolnišnic in ladij, v vodnjakih, bazenih z naravno in termalno vodo, klimatskih napravah, vlažilcih zraka, v opremi za izvajanje respiratorne terapije ter zobozdravstveni opremi *(10)*.

Vodovodni sistemi bolnišnic so zaradi svoje velikosti in kompleksnosti še posebej primeren habitat za legionelo, zato so bolnišnice pogosto kolonizirane z njo. Ko pa se legionela naseli v vodovodnem sistemu, jo je zelo težko ali skoraj nemogoče eradicirati *(11)*. Zato tudi ne preseneča dejstvo, da je incidenca bolnišničnih legioneloz v porastu povsod po svetu *(12)*. A vendarle navzočnost bakterije v vodovodnem sistemu še ne pomeni neposredne nevarnosti za razvoj legionarske pljučnice pri bolniku *(11)*. Ključni dejavniki, ki vplivajo na nastop bolnišnične legioneloze, so dovzetnost izpostavljenih bolnikov za okužbo, način okužbe, obseg kontaminacije vodnega rezervoarja z legionelo in vrsta legionele. Najbolj izpostavljeni so imunokompromitirani bolniki, posebno tisti po presaditvi organov, po operacijah malignih novotvorb na vratu in glavi, bolniki s kroničnimi obolenji dihal, sladkorni bolniki, kadilci, alkoholiki in starejši *(8)*. Bolnišnična okužba z legionelo najpogosteje poteka z

aspiracijo kontaminirane vode, lahko z vdihavanjem aerosolov, ki vsebujejo viabilne in virulentne bakterije, ali z direktnim vnosom bakterije v pljuča z medicinsko opremo. Prenos okužbe s človeka na človeka ni poznan *(13)*. Ko bakterija vstopi v pljučne alveole, jo fagocitirajo makrofagi, v katerih se potem razmnožuje. Znotrajcelično razmnoževanje legionele vključuje bakterijske virulentne faktorje in gostiteljeve celične procese, kar vodi v razvoj legionarske pljučnice *(9)*.

LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA

Klinični znaki legioneloze so neznačilni in se ne ločijo od drugih bakterijskih pljučnic, zato je dostikrat neprepoznana. Ob sumu na sporadičen primer legioneloze ali epidemijo je zelo pomembno, da hitro identificiramo povzročitelja in ugotovimo izvor okužbe tako s stališča uvedbe ustreznega zdravljenja kot tudi preprečevanja nadaljnjih okužb *(14)*. Zgodnjo in hitro diagnostiko legioneloze izvedemo z dokazom topnega antigena legionele v urinu in s testom verižne reakcije s polimerazo v realnem času (angl. *real-time polymerase chain reaction*, PCR). Prav tako okužbo bolnika z legionelo lahko potrdimo z osamitvijo bakterije iz kužnine spodnjih dihal in s serološkim testom. Legionele ne gojimo na standardnih bakterioloških gojiščih, pač pa so za njeno rast potrebni specialni selektivni mediji. Občutljivost metode je ob uporabi posebne predhodne obdelave respiratornih vzorcev in gojenja na različnih gojiščih 50–80 %, medtem ko je specifičnost 100 % *(15)*. Ker je postopek izolacije bakterije dolgotrajen in zahteven, ga večinoma nadomeščajo drugi testi, predvsem test za dokaz legionelnega urinskega antigena, ki je hiter, visoko specifičen in občutljiv. Omogoča zgodnjo diagnostiko okužb z *L. pneumophila* sg. 1, žal pa test ni primeren za dokazovanje okužb z legionelo drugih seroloških skupin ali druge vrste, kot je *L. pneumophila*. Ker nobena od teh metod nima zadosti visoke občutljivosti, se priporoča testiranje bolnika s sumom na legionelozo vsaj z dvema testoma. Diederen je s sodelavci ugotovil, da lahko s hkratno uporabo testa PCR in testa za dokazovanje legionelnega topnega antigena odkrijemo za 11 % več bolnikov kot z uporabo samo enega testa *(16)*.

GENOTIPIZACIJA LEGIONEL

Za ugotavljanje vira okužbe in preprečevanje nadaljnjih okužb je nujno, da uporabimo primerno tipizacijsko metodo ter primerjamo klinične seve legionele in legionele iz okolja, ki jim je bil bolnik izpostavljen. Znano je, da *L. pneumophila* vsebuje 15 seroloških skupin in več podtipov. Le-te prepoznamo s serotipizacijo s specifičnimi monoklonskimi protitelesi, za kar pa potrebujemo izolirano bakterijo. *L. pneumophila* sg. 1 ima 10 podskupin, ki jih fenotipsko opredelimo z monoklonskimi protitelesi dresdenskega panela *(17)*. Razvrstimo jih v dva monoklonska tipa: pontiaški tip, imenovan tudi Joly MAb2 oz. dresdenski pozitivni monoklonski tip 3/1, ki vključuje bolj virulentne podtipe, in v dresdenski negativni monoklonski tip 3/1. Vendar pa imajo serološke skupine tudi številne podtipe, ki jih z monoklonskimi protitelesi ne moremo razlikovati, kar otežuje dokazovanje vira okužbe *(18)*.

V zadnjih letih so v epidemiologiji legioneloz uvedli različne molekularne metode tipizacije, kot so metoda določanja polimorfizma dolžin restrikcijskih fragmentov (angl. *restriction fragment length polymorphism*, RFLP), gelska elektroforeza v pulzirajočem polju (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE) in metoda določanja polimorfizma dolžin pomnoženih fragmentov (angl. *amplified fragment length polymorphism*, AFLP) *(19)*. Slabost teh metod je, da so dolgotrajne, interpretacija rezultatov je zahtevna in otežena je primerjava značilnih vzorcev posameznih legionelnih genotipov med laboratoriji, ker odčitavanje poteka na gelski elektroforezi *(20)*. Zato so člani evropske skupine za spremljanje okužb z legionelo (angl. *European Working Group for Legionella Infections*, EWGLI) razvili metodo genotipizacije s sekvenčno analizo (angl. *sequence-based typing*, SBT) *(21, 22)*. Metoda SBT temelji na določanju nukleotidnega zaporedja izbranih regij sedmih genskih lokusov (*flaA*, *pilE*, *asd*, *mip*, *mompS*, *proA* in *neuA*), kar omogoča primerjavo sekvenčnih profilov posameznih legionel in s tem ugotavljanje epidemiološke skladnosti ter

tudi primerjavo med laboratoriji. Za izvedbo SBT ni nujno potreben izolat legionele iz bolnikove kužnine, pač pa lahko genotipizacijo izvajamo neposredno iz kliničnega materiala *(23, 24)*. Po navodilih EWGLI s PCR pomnožimo odseke genov, ki jim v nadaljevanju postopka določimo nukleotidno zaporedje. Iz baze podatkov EWGLI nato primerjamo sekvence posameznih genov in določimo sekvenčni tip (ST) legionele, ki ga opredelimo z alelnimi številkami, ločenimi z vejicami in zapisanimi v enakem zaporedju, kot je določen vrstni red analiziranih genov, npr. alelni profil 1,4,3,1,1,1,1 označuje ST 1. Ko določimo alelni profil legionelnega izolata iz vode in iz kliničnega materiala, lahko primerjamo sekvence in ugotavljamo skladnost obeh alelnih profilov legionel *(21)*. Čeprav je število različnih alelov enega gena znotraj populacije verjetno majhno, s sekvenciranjem večjega števila genov dosežemo visoko ločljivost posameznih legionelnih podtipov in s tem visok indeks diskriminacije (vrednost D je večja od 0,95) *(22, 25)*. Metoda je sedaj standardizirana in jo po priporočilih EWGLI uporabljamo kot metodo izbora za epidemiološko tipizacijo legionele v kliničnih in okoljskih vzorcih. Ker pa se je pokazalo, da lahko posamezen sekvenčni tip vsebuje različne fenotipe, je smiselno, da najprej izolate legionel fenotipsko opredelimo in šele nato genotipiziramo. S tem pa dosežemo še višjo stopnjo ločljivosti in hitrejši postopek ugotavljanja vira okužbe bolnika *(17)*.

LEGIONELOZE V SLOVENIJI

Število okužb z legionelami v Sloveniji narašča, na kar kažejo epidemiološki podatki Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije. Leta 2009 je bilo prijavljenih 66 primerov legioneloz, štirje s smrtnim izidom, medtem ko je bilo leta 2012 prijavljenih že več kot 81 primerov. Incidenčna stopnja na milijon prebivalcev je znašala 40,05/1.000.000 oz. 4,05/100.000, kar nas uvršča med države z najvišjo prijavno stopnjo *(26)*. V mikrobiološkem laboratoriju žal nimamo epidemioloških podatkov bolnikov z legionelozo, zato lahko podamo le število testiranih bolnikov in dokazanih okužb. V obdobju od januarja 2006 do konca avgusta 2013 smo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani testirali 4149 bolnikov z okužbo dihal z metodo ELISA (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) za dokaz v urinu topnega legionelnega antigena. Legionelozo smo dokazali pri 219 bolnikih (5,28 %). Žal pa smo v pregled prejeli kužnine iz spodnjih dihal le od 1085 bolnikov. Legionelno DNA smo s PCR dokazali pri 43 bolnikih, pri 26 smo bakterijo tudi izolirali ter jo fenotipsko in genotipsko opredelili. Dokazali smo 15 različnih sekvenčnih tipov legionel, najpogostejši je bil ST1 in fenotip Knoxwille. Zanimivo pa je, da smo odkrili dva nova sekvenčna tipa s točkovno mutacijo v genu *mip* oz. v genu *asd*, kar do sedaj še ni bilo opisano. V tem obdobju smo tipizirali tudi izolate legionel iz petih različnih vodovodnih sistemov, ki smo jih prejeli od regionalnih zavodov za zdravstveno varstvo v okviru epidemiološke poizvedbe izvora okužb bolnikov. V treh različnih neodvisnih primerih smo z genotipizacijo ugotovili in potrdili skladnost med okoljskim sevom in kliničnim sevom legionele. Pri tem pa se je izkazala velika potreba po usklajenem sodelovanju epidemiologa, mikrobiologa in kliničnega zdravnika.

ZAKLJUČEK

Bolnišnične legioneloze postajajo vse pogostejše in zato tudi vse pomembnejše za odkrivanje. Kontaminacija vodovodnega sistema z legionelo je glavni poznani dejavnik, ki predstavlja možnost povečanega tveganja za okužbo bolnika. Najbolj virulentna je vrsta *L. pneumophila* sg. 1. Ker pa so možne tudi okužbe bolnika z legionelo, ki ne pripada vrsti *L. pneumophila*, se vedno bolj kaže potreba po uporabi molekularnega diagnostičnega testa za rod *Legionella* in metode osamitve bakterije iz bolnikove kužnine. Izolacija bakterije pa ima še dodaten pomen, saj lahko z genotipizacijo s sekvenčno analizo DNA dokazujemo skladnost kliničnega in okoljskega seva ter tudi primerjamo pojavnost in širjenje različnih sekvenčnih tipov legionele v različnih državah. Ti podatki so izjemnega pomena za razumevanje epidemiologije in ekologije bakterije *L. pneumophila* ter za razvoj smernic in preventivnih ukrepov.

LITERATURA

1. Diederen BMW. Legionella spp. and Legionnaires' disease. J Infect. 2008; 56: 1-12.
2. Harrison TG, Afshar B, Doshi N, et al. Distribution of Legionella pneumophila serogroups, monoclonal antibody subgroups and DNA sequence types in recent clinical and environmental isolates from England and Wales (2000-2008). Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009; 28(7): 781-91.
3. Doleans A, Aurell H, Reyrolle M, et al. Clinical and environmental distributions of Legionella strains in France are different. J Clin Microbiol. 2004; 42 (1): 458-60.
4. Napoli C, Fasano F, Iatta R, et al. Legionella spp. and legionellosis in southeastern Italy: disease epidemiology and environmental surveillance in community and health care facilities. BMC Public Health. 2010; 10: 660. doi: 10.1186/1471-2458-10-660.
5. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. Clin Microbiol Rev. 2002; 15 (3): 506-26.
6. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J Suppl. 2002; 36: 20s-7s.
7. von Baum H, Ewig S, Marre R, et al. Competence Network for Community Acquired Pneumonia Study Group. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008; 46 (9): 1356-64.
8. Gomez-Valero L, Rusniok C, Buchrieser C. Legionella pneumophila: Population genetics, phylogeny and genomics. Infect Genet Evol. 2009; 9 (5): 727-39.
9. Tai J, Benchekroun MN, Ennaji MM, et al. Nosocomial Legionnaires' Disease: Risque and Prevention. Frontiers in Science 2012; 2: 62-75
10. Palusińska-Szysz M, Cendrowska-Pinkosz M. Pathogenicity of the family Legionellaceae. Arch Immunol Ther Exp. 2009; 57 (4): 279-90.
11. Levin AS. Nosocomial legionellosis: prevention and management. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009; 7 (1): 57-68.
12. Lin YE, Stout JE, Yu VL. Prevention of hospital-acquired legionellosis. Curr Opin Infect Dis. 2011; 24 (4): 350-6.
13. Sarjomaa M, Urdahl P, Ramsli E, et al. Prevention of Legionnaires' disease in hospitals. Tidsskr Nor Laegeforen. 2011; 131 (16): 1554-7.
14. Guyard C, Low DE. Legionella infections and travel associated legionellosis. Travel Med Infect Dis. 2011; 9 (4): 176-86.
15. Mentasti M, Fry NK, Afshar B, et al. Application of Legionella pneumophila-specific quantitative real-time PCR combined with direct amplification and sequence-based typing in the diagnosis and epidemiological investigation of Legionnaires' disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31 (8): 2017-28.
16. Diederen BM, Kluytmans JA, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Utility of real-time PCR for diagnosis of Legionnaires' disease in routine clinical practice. J Clin Microbiol. 2008; 46 (2): 671-7.
17. Lück C, Fry NK, Helbig JH, et al. Typing methods for Legionella. Methods Mol Biol. 2013; 954: 119-48.
18. Helbig JH, Benson RF, Pelaz C, et al. Identification and serotyping of atypical Legionella pneumophila strains isolated from human and environmental sources. J Appl Microbiol. 2007; 102 (1): 100-5.
19. Blyth CC, Adams DN, Chen SC. Diagnostic and typing methods for investigating Legionella infection. N S W Public Health Bull. 2009; 20 (9-10): 157-61.
20. Borchardt J, Helbig JH, Lück PC. Occurrence and distribution of sequence types among Legionella pneumophila strains isolated from patients in Germany: common features and differences to other regions of the world. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27 (1): 29-36.
21. Gaia V, Fry NK, Afshar B, et al. Consensus sequence-based scheme for epidemiological typing of clinical and environmental isolates of Legionella pneumophila. J Clin Microbiol. 2005; 43 (5): 2047-52.
22. Ratzow S, Gaia V, Helbig JH, et al. Addition of neuA, the gene encoding N-acylneuraminate cytidylyl transferase, increases the discriminatory ability of the consensus sequence-based scheme for typing Legionella pneumophila serogroup 1 strains. J Clin Microbiol. 2007; 45 (6): 1965-8.
23. Coscollá M, González-Candelas F. Direct sequencing of Legionella pneumophila from respiratory samples for sequence-based typing analysis. J Clin Microbiol. 2009; 47 (9): 2901-5.

24. Ginevra C, Lopez M, Forey F, et al. Evaluation of a nested-PCR-derived sequence-based typing method applied directly to respiratory samples from patients with Legionnaires' disease. J Clin Microbiol. 2009; 47(4): 981–7.
25. Edwards MT, Fry NK, Harrison TG. Clonal population structure of Legionella pneumophila inferred from allelic profiling. Microbiology. 2008; 154: 852–64.
26. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2011. Ljubljana: IVZ; 2012. p. 22-3..

Tjaša Cerar Kišek[1], Rok Tomazin[2], Tadeja Matos[3]

Genotipizacija plesni *Aspergillus fumigatus*, osamljenih iz vzorcev zraka v bolnišničnih prostorih in v vzorcih dihal: prikaz primerov

Genotyping of Aspergillus fumigatus Isolated from Respiratory and Hospital Air: Case Reviews

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Aspergillus fumigatus*, genotipizacija, *small tandem repeats for Aspergillus fumigatus* – Str*Af*, bolnišnične okužbe

Aspergillus fumigatus so ubikvitarno prisotne, oportunistično patogene vlaknate glive, ki prizadenejo večinoma imunsko oslabele bolnike. Najbolj ogrožena populacija so tako bolniki z onkološkimi in hematoonkološkimi obolenji ter bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic in čvrstih organov, ki so izpostavljeni aerosoliziranim konidijem v njihovem domačem in bolnišničnem okolju. Za preprečevanje bolnišničnih okužb z *Aspergillus fumigatus* poznamo različne preventivne ukrepe, ki preprečijo oziroma omejijo stik najbolj ogroženih skupin bolnikov s konidiji. Kot najučinkovitejši ukrep se je izkazalo filtriranje zraka s filtri, visoko učinkovitimi za drobne delce (angl. *high-efficiency particulate air,* HEPA). Za dokazovanje bolnišničnega izvora aspergiloze in preverjanja učinkovitosti filtrirnih sistemov se vpeljujejo metode genotipizacije - med njimi izstopa metoda kratkih tandemskih ponovitev za *Aspergillus fumigatus* (angl. *small tandem repeats for Aspergillus fumigatus,* Str*Af*). V pričujočem prispevku smo s Str*Af* tipizirali 11 okoljskih in 8 kliničnih izolatov *Aspergillus fumigatus* in potrdili izredno genetsko pestrost med izolati in prikazali dva primera morebitnega bolnišničnega izvora okužbe/kolonizacije z *Aspergillus fumigatus*.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Aspergillus fumigatus*, molecular typing, small tandem *repeats* for *Aspergillus fumigatus* – Str*Af*, nosocomial infections

Aspergillus fumigatus are ubiquitous, opportunistic filamentous fungi, which infect mostly immunocompromised patients, such as oncology and haemato-oncology patients and patients undergoing haematopoetic stem cell and solid organ transplantation. Aspergillosis can be community or hospital acquired by inhaling conidia. There are several preventive measures that can prevent or limit contact of risk-groups with infecting conidia. Among them, high-efficiency particulate air (HEPA) filtration has proven to be the most efficient. Molecular typing methods, especially small tandem repeats for *Aspergillus fumigatus* (Str*Af*) is, for now, the best way to detect nosocomial infection and to test the efficiency of HEPA

[1] Znan. sod. dr. Tjaša Cerar Kišek, univ. dipl. mikr., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; tjasa.cerar@mf.uni-lj.si

[2] Rok Tomazin, univ. dipl. mikr., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Tadeja Matos, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

filtration. In the present study, we have molecularly characterised 11 environmental and 8 clinical *Aspergillus fumigatus* isolates using the Str*Af* method. We have confirmed a remarkable genetic variation among *Aspergillus fumigatus* isolates and have shown two cases of probable hospital acquired *Aspergillus fumigatus* infections/colonizations.

IZHODIŠČA

Glive iz rodu *Aspergillus* so zelo razširjeni saprofitni organizmi, ki so prisotni v prsti, prahu, zraku, vodi in razpadajočem rastlinju. Poznamo več kot 180 vrst aspergilov, najpogosteje iz kužnin osamimo *Aspergillus* (A.) *fumigatus (1, 2)*. V medicini so aspergili vedno bolj pomembni kot povzročitelji preobčutljivostnih reakcij in različnih tipov okužb. Prizadenejo večinoma bolnike z okvarjeno oziroma oslabelo celično posredovano imunostjo in motnjo v delovanju fagocitnih celic. Najbolj ogrožena populacija so tako bolniki z onkološkimi in s hematoonkološkimi obolenji ter bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic in čvrstih organov *(2-4)*. Običajna pot okužbe je preko vdihavanja konidijev bodisi v domačem bodisi v bolnišničnem okolju, kjer so v zraku ubikvitarno prisotni v nižjih koncentracijah, v višjih koncentracijah pa jih najdemo na primer v bližini gradbenih del, predelih, nedostopnih čiščenju, slabo vzdrževanih prezračevalnih in klimatskih napravah, prsti lončnic, v cvetličnih šopkih *(5, 6)*. Najbolj ogrožene bolnike lahko zaščitimo z zmanjševanjem števila konidijev v bolniških sobah s filtriranjem zraka s filtri, visoko učinkovitimi za drobne delce (angl. *high-efficiency particulate air,* HEPA) in sistemi laminarnega zračnega toka (angl. *laminar airflow*, LAF) *(4, 6-8)*. Za raziskovanje prenosa okužbe med bolniki, za iskanje vira okužbe in predvsem za razumevanje dinamike populacije aspergilov je treba izolirane plesni molekularno okarakterizirati z genotipizacijskimi metodami - med njimi po razločevalni moči in ponovljivosti rezultatov izstopa metoda kratkih tandemskih ponovitev za *Aspergillus fumigatus* (angl. *small tandem repeats for Aspergillus fumigatus,* Str*Af*), pri kateri primerjamo polimorfizme mikrosatelitov na treh lokusih *(4, 8, 9)*. V pričujočem prispevku smo kot prvi v Sloveniji poskušali prikazati genetsko raznolikost izolatov glive *A. fumigatus,* osamljenih v neposrednem okolju bolnikov, zdravljenih na Kliničnem oddelku (KO) za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) v Ljubljani, ter izolatov, osamljenih iz kužnin spodnjih dihal hematoloških in drugih bolnikov. Obenem smo z dobljenimi rezultati poskušali osvetliti pomen bolnišnične higiene, preventivnih ukrepov in mikrobiološkega nadzora bolnišničnega okolja in samih bolnikov.

METODE

Izolati glive *Aspergillus fumigatus*

V analizo smo vključili 19 kliničnih in okoljskih izolatov *A. fumigatus,* izoliranih v maju 2013. Od tega je vseh 8 kliničnih izolatov izhajalo iz sedmih kužnin spodnjih dihal in enega brisa sluhovoda bolnikov, sprejetih na različnih enotah UKC Ljubljana in Bolnišnici za ženske bolezni in porodništvo Postojna (Bolnišnica Postojna). Natančnejši prikaz 8 izolatov *A. fumigatus* glede na kužnine in klinike oziroma kliničnega oddelka je prikazan v tabeli 1.

Tabela 1. *Izolati Aspergillus fumigatus glede na vrsto kužnine, klinike in klinične oddelke. UKC – Univerzitetni klinični center, KO – Klinični oddelek.*

Številka izolata *Aspergillus fumigatus*	Kužnina	Datum odvzema kužnine	Klinika	Klinični oddelek
2	Izkašljaj	14. 5. 2013	Interna klinika UKC Ljubljana	KO za hematologijo
4	Izkašljaj	15. 5. 2013	Interna klinika UKC Ljubljana	KO za pljučne bolezni in alergijo
5	Izkašljaj	10. 5. 2013	Interna klinika UKC Ljubljana	KO za hematologijo
8	Bris sluhovoda	14. 5. 2013	Bolnišnica Postojna	Ni navedeno
9	Izkašljaj	13. 5. 2013	Interna klinika UKC Ljubljana	Center za zastrupitve
10	Aspirat traheje	17. 5. 2013	Nevrološka klinika UKC Ljubljana	KO za vaskularno nevrologijo in intenzivno terapijo
11	Aspirat traheje	3. 5. 2013	Interna klinika UKC Ljubljana	KO za intenzivno interno medicino
12	Izkašljaj	19. 5. 2013	Onkološki inštitut	Internistična onkologija – Hospital H1

Tipizirali smo tudi 11 okoljskih izolatov *A. fumigatus*, osamljenih iz vzorcev zraka različnih prostorov KO za hematologijo UKC Ljubljana, kar je natančneje predstavljeno v tabeli 2. Tako klinične kot okoljske izolate *A. fumigatus* smo osamili in prepoznali s pomočjo trdnih gojišč po Sabouraudu in Czapku z inkubacijo 24–48 ur pri 37 °C.

Tabela 2. *Izolati Aspergillus fumigatus glede na prostor vzorčenja zraka na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.*

Številka izolata *Aspergillus fumigatus*	Prostor vzorčenja zraka na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana	Datum vzorčenja
1	Bolnišnična soba 19	13. 5. 2013
3	Bolnišnična soba 17	13. 5. 2013
6	Predprostor intenzivne terapije (500 L)	13. 5. 2013
7	Zunanji zrak na strani oddelka za hematologijo	13. 5. 2013
13	Kopalnica bolnišničnih sob 23/24	13. 5. 2013
14	Kopalnica bolnišničnih sob 16/17	13. 5. 2013
15	Predprostor intenzivne terapije (1000 L)	13. 5. 2013
16	Bolnišnična soba 13	13. 5. 2013
17	Bolnišnična soba 17 po zračenju	13. 5. 2013
18	Prostor pred oddelkom za hematologijo	13. 5. 2013
19	Bolnišnična soba 23	13. 5. 2013

Izolacija DNA

V mikrocentrifugirko (Eppendorf AG, Hamburg, Nemčija) s 500 µL sterilne destilirane vode in 180 µL lizacijskega pufra MagNA Pure Bacterial Lysis Buffer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemčija) smo z vatenko resuspendirali konidije posameznega izolata *A. fumigatus*. Suspenziji smo dodali 40 µL proteinaze K (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemčija) ter inkubirali 20 minut pri 65 °C. Po končani inkubaciji je sledila 10-minutna inkubacija pri 95 °C. Vzorce smo nato ohladili na sobno temperaturo in jih po navodilu proizvajalca vstavili v napravo za avtomatsko izolacijo nukleinskih kislin MagNA Pure Compact (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemčija). Dobljeno izolirano DNA smo uporabili za pomnoževanje mikrosatelitne DNA.

In vitro pomnoževanje mikrosatelitne DNA

Za verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) smo uporabili začetne oligonukleotide, opisane v raziskavi de Valkove in sodelavcev *(10)*. Omogočajo nam pomnoževanje trinukleotidnih ponovitev (mikrosatelitov) na treh genetskih lokusih - A, B in C. Nukleotidna zaporedja uporabljenih začetnih oligonukleotidov in tarčnih mikrosatelitov so prikazana v tabeli 3.

Tabela 3. *Nukleotidna zaporedja uporabljenih začetnih oligonukleotidov in tarčnih mikrosatelitov (10).*

Začetni oligonukleotid	Nukleotidno zaporedje (5'→3')	Mikrosatelit (5'→3')
3A-F	GCTTCGTAGAGCGGAATCAC	TCT
3A-R	GTACCGCTGCAAAGGACAGT	TCT
3B-F	CAACTTGGTGTCAGCGAAGA	AAG
3B-R	GAGGTACCACAACACAGCACA	AAG
3C-F	GGTTACATGGCTTGGAGCAT	TAG
3C-R	GTACACAAAGGGTGGGATGG	TAG

Za vsak lokus smo izvedli samostojno PCR-reakcijo z izbranim parom začetnih oligonukleotidov. Sestava reakcijske mešanice, z izjemo specifičnih začetnih oligonukleotidov, in pogoji pomnoževanja so bili enaki za vse PCR-reakcije. Sestava reakcijske mešanice je podana v tabeli 4.

Tabela 4. *Sestava reakcijske mešanice za in vitro pomnoževanje mikrosatelitne DNA za verižno reakcijo s polimerazo. PCR - verižna reakcija s polimerazo (angl. polymerase chain reaction).*

Komponenta reakcijske mešanice	Končna koncentracija	Količina za 1 PCR-reakcijo
Taq DNA-polimeraza (Roche Diagnostics)	1 U	0,2 µL
Začetni oligonukleotidi	0,16 µmol/L vsakega	2,5 µL vsakega
Magnezijev diklorid	3 mmol/L	3 µL
Mešanica deoksiribonukleozidnih trifosfatov	0,2 µmol/L	2 µL
Pufer (Roche Diagnostics)	1 x	2,5 µL
Sterilna, destilirana, breznukleazna voda	/	9,8 µL
Izolat DNA	/	3 µL

Pomnoževanje DNA smo izvedli v napravi *T3000 ThermoCycler* (Biometra, Göttingen, Nemčija) po naslednjem protokolu:

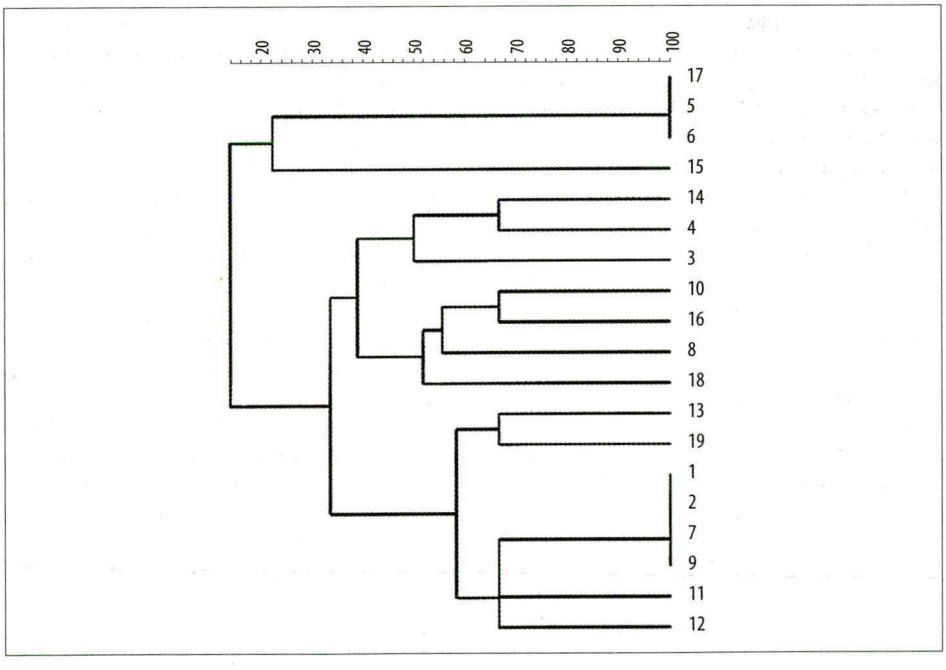
- 94 °C (10 min) in
- 30 ciklov:
  - denaturacija: 95 °C (30 s),
  - prileganje: 60 °C (30 s),
  - ekstenzija: 72 °C (1 min) in
- elongacija: 72 °C (10 min).

Po končani PCR smo uspešnost pomnoževanja preverili s klasično elektroforezo na agaroznem gelu.

Uspešno pomnoženim vzorcem smo s kapilarno elektroforezo na mikrofluidnih čipih (Agilent Technologies, Waldbronn, Nemčija) po navodilih proizvajalca ugotovili velikost pomnožkov oziroma število ponovitev mikrosatelita na lokus. Sledila je še analiza rezultatov in rekonstrukcija dendrograma s programsko opremo BioNumerics 7.0 (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgija). Za izdelavo podobnostne matrike in pripadajočega dendrograma smo uporabili metodo neuteženih parnih skupin z aritmetično sredino (angl. *Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean*, UPGMA) in Diceov koeficient podobnosti z 0,5 % optimizacijo in toleranco.

REZULTATI

Rezultati, ki temeljijo na primerjavi števila ponovitev posameznega mikrosatelita na določenem lokusu in primerjavi dobljenih alelnih profilov, so prikazani na sliki 1.



Slika 1. *Dendrogram, ki prikazuje filogenetske odnose med izolati Aspergillus fumigatus. Nad dendrogramom je prikazan odstotek podobnosti med izolati.*

Iz dendrograma na sliki 1 so lepo razvidne tri večje skupine ali klastri (angl. *cluster*). Prvo skupino predstavljajo izolati 5, 6, 15 in 17, ki se od ostalih dveh večjih skupin ločijo v 88 %. Izolati 5, 6 in 17 so genetsko neločljivi in spadajo v skupno linijo, saj izkazujejo 100 % podobnost. Gre za izolate *A. fumigatus*, osamljene iz izkašljaja bolnika, zdravljenega na KO za hematologijo UKC Ljubljana, in vzorca zraka sobe 17 po zračenju ter predprostora intenzivne terapije istega kliničnega oddelka. Tej liniji je najbolj soroden

izolat 15, ki izkazuje 22 % podobnost. Ta izolat je bil tako kot izolat 6 osamljen iz vzorca zraka predprostora intenzivne terapije KO za hematologijo UKC Ljubljana.

Naslednjo večjo skupino tvorijo izolati 3, 4, 8, 10, 14, 16 in 18, ki izkazujejo vsaj 40 % medsebojno podobnost. To skupino lahko delimo na dve podskupini: prvo tvorijo izolati 3, 4, in 14 s 50 % podobnostjo alelnih profilov. Med njimi sta si najbolj sorodna izolata 4 in 14, ki sta si podobna v 68 %. Izolat 4 je bil osamljen iz izkašljaja, odvzetega na KO za pljučne bolezni in alergijo UKC Ljubljana, izolat 14 pa iz vzorca zraka kopalnice 16/17. Izolat 3 je bil osamljen iz vzorca zraka sobe 17 in izkazuje 50 % podobnost z izolatoma 4 in 14. Izolatu 15, ki je bil ravno tako osamljen iz vzorca zraka sobe 17, je soroden le 14 %. Drugo podskupino predstavljano izolati 8, 10, 16 in 18 z 52 % medsebojno podobnostjo. Izolata 10 in 16 sta si podobna v 68 %. Izolat 10 je bil osamljen iz aspirata traheje bolnika, zdravljenega na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, izolat 16 pa v vzorcu zraka sobe 13 KO za hematologijo UKC Ljubljana. Tema izolatoma se v 56 % približa izolat 8, osamljen iz brisa sluhovoda, odvzetega bolnici v postojnski porodnišnici. Temu izolatu se z 52 % podobnostjo približuje še izolat 18, osamljen vzorca zraka v prostoru pred KO za hematologijo UKC Ljubljana.

Zadnja večja skupina so izolati 1, 2, 7, 9, 11, 12, 13 in 19 z izkazano 60 % podobnostjo alelnih profilov. Med njimi so izolati 1, 2, 7 in 9 genetsko neločljivi in tvorijo skupno linijo. Slednjo sestavljajo tako okoljski kot klinični izolati *A. fumigatus*, osamljeni na dveh različnih oddelkih: izolat 1 je bil osamljen iz vzorca zraka sobe 19 KO za hematologijo UKC Ljubljana, izolat 2 iz izkašljaja bolnika z istega oddelka, izolat 7 iz vzorca zunanjega zraka ter izolat 9 iz izkašljaja, odvzetega na Centru za zastrupitve UKC Ljubljana. Naslednja podskupina sta izolata 13 in 19, ki imata izraženo 68 % podobnost alelnih profilov. Izolat 13 je bil osamljen iz vzorca zraka kopalnice 23/24 na KO za hematologijo UKC Ljubljana, izolat 19 pa iz vzorca zraka sobe 23 na istem oddelku. Geografsko sicer nepovezana izolata 11 in 12 sta si med seboj in linijo izolatov 1, 2, 7, 9 podobna v 68 %. Izolat 11 je bil osamljen iz aspirata traheje, odvzetega na KO za intenzivno interno medicino UKC Ljubljana, izolat 12 pa iz izkašljaja, odvzetega na Onkološkem inštitutu.

RAZPRAVLJANJE IN ZAKLJUČKI

V zadnjih dveh desetletjih so se razvile številne genotipozacijske metode, ki omogočajo preučevanje epidemiologije, molekularne filogenije in populacijske genetike. Razvile so se in se še vedno razvijajo tehnike, ki omogočajo tipizacijo različnih skupin mikroorganizmov, in glive niso nobena izjema. Za molekularno tipizacijo gliv *A. fumigatus* lahko uporabimo metode, kot so izoencimska analiza (angl. *isoenzyme analysis*, IEA), naključno pomnoževanje polimorfne DNA (angl. *random amplification of polymorphic DNA*, RAPD), multilokusno encimsko elektroforezo (angl. *multilocus enzyme electrophoresis*, MLEE), polimorfizem dolžine restrikcijskih fragmentov (angl. *restriction fragment lenght polymorphism*, RFLP) in *StrAf*. Vse naštete metode imajo svoje prednosti in slabosti. Glavni pomanjkljivosti sta predvsem nizka razločevalna moč in slaba ponovljivost rezultatov, kar pa ne velja za metodo Str*Af*, zaradi česar smo se odločili za njeno uporabo *(7-9, 11, 12)*. Genotipizacijo *A. fumigatus* se uporablja večinoma za analizo sestave in dinamike populacije *A. fumigatus* ter v prihodnosti tudi za ugotavljanje izvora okužbe oziroma kolonizacije *(1, 12-14)*. Z različnimi epidemiološkimi raziskavami so ugotovili, da je populacija *A. fumigatus* izredno heterogena in da je večina izolatov osamljena samo enkrat, tudi v primeru kronične oblike aspergiloze *(1, 3, 7, 10)*. Poznano je tudi, da iz iste kužnine lahko izoliramo bodisi več genetsko nepovezanih bodisi genetsko identičnih oziroma neločljivih izolatov *A. fumigatus*, kar velja predvsem za bolnike s cistično fibrozo *(15)*. Hkrati je znano, da lahko osamimo genetsko povezane ali celo neločljive izolate *A. fumigatus* iz različnih okolij in bolnikov *(13)*. Do podobnih rezultatov smo prišli tudi z našim delom. Preučevana populacija *A. fumigatus* se je izkazala za izredno heterogeno z izolati, ki izkazujejo od 14 % pa vse do 100 % podobnost alelnih profilov. Veliko genetsko pestrost izolatov se razlaga z dejstvom, da

so *A. fumigatus* ubikvitarne glive s težnjo po hitri evoluciji, tako da so bolniki neprestano v stiku z novimi, različnimi genotipi *A. fumigatus (16)*. Obenem se za identične genotipe domneva, da so v določenem času zaradi dobre prilagojenosti na trenutne razmere bolj pogosti v njihovem skupnem okolju, na primer na različnih oddelkih iste bolnišnice ali v njeni relativni bližini *(13)*. Prav zaradi teh bioloških lastnosti je težko definirati molekularno epidemiologijo *A. fumigatus (1)*. Po drugi strani je prav zaradi ubikvitarne narave in hitre molekularne evolucije *A. fumigatus* težko odkriti vir okužbe, zato je razlaga dokazovanja vira bolnišničnih okužb težavna. Lep primer je skupina genetsko neločljivih izolatov 1, 2, 7 in 9: vsi so bili osamljeni iz vzorcev, odvzetih v stavbi UKC Ljubljana, toda z različnih oddelkov – izolata 1, 2 izhajata s KO za hematologijo, izolat 7 iz zunanjega zraka, 9 s Centra za zastrupitve. Glede na to, da se z *A. fumigatus* okužimo z vdihavanjem konidijev in da vsi bolniki na UKC Ljubljana vdihavajo zrak podobnega izvora, obstaja možnost, da je v tem primeru vir okužbe prav bolnišnično okolje. Enako velja tudi za skupino genetsko neločljivih izolatov 5, 6 in 17, ki ravno tako izhajajo s KO za hematologijo UKC Ljubljana, vendar v nobenem primeru ne moremo zagotovo odkriti vira okužbe/kolonizacije. Osamitev enakega genotipa iz kužnine bolnika in vzorca bolnišničnega okolja nakazuje na bolnišnično okužbo, vendar je ne dokaže. Najbolj ogrožene skupine bolnikov lahko pred aspergilozo zaščitimo z nekaterimi preventivnimi ukrepi, ki zmanjšajo breme infektivnih delcev v njihovih neposredni bližini. Poleg zaprtih oken in vrat, odsotnosti lončnic in šopkov iz svežega rezanega cvetja ter vzdrževanja visokega higienskega nivoja je pri zmanjševanju števila konidijev zelo učinkovit sistem filtriranja zraka s HEPA-filtri *(1, 17)*. Zmanjševanje količine konidijev oziroma učinkovitost filtracije zraka je treba mikrobiološko preverjati, prav tako bolnike, ki so najbolj dovzetni za okužbe z *A. fumigatus*. Pomanjkljivost naše raziskave je predvsem majhno število analiziranih glivnih izolatov in zelo omejen čas trajanja, ki onemogoča izpeljevanje širših ugotovitev in ugotavljanje splošnega stanja genetske raznolikosti in dinamike populacije *A. fumigatus* na Slovenskem. Ne glede na vse pa smo vseeno dobili vpogled v stanje populacije, ki je obstajala na KO za hematologijo UKC Ljubljana in njegovi bližini v maju 2013.

LITERATURA

1. Gugnani HC. Ecology and taxonomy of pathogenic aspergilli. Front Biosci. 2003; 8: s346–57.
2. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med. 2009; 360 (18): 1870–84.
3. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 46 (3): 327–60.
4. Bart-Delabesse E, Humbert JF, Delabesse E, et al. Microsatellite markers for typing Aspergillus fumigatus isolates. J Clin Microbiol. 1998; 36 (9): 2413–8.
5. James MJ, Lasker BA, McNeil MM, et al. Use of a repetitive DNA probe to type clinical and environmental isolates of Aspergillus flavus from a cluster of cutaneous infections in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol. 2000; 38 (10): 3612–8.
6. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. J Hosp Infect. 2006; 63 (3): 246–54.
7. Symoens F, Burnod J, Lebeau B, et al. Hospital-acquired Aspergillus fumigatus infection: can molecular typing methods identify an environmental source? J Hosp Infect. 2002; 52 (1): 60–7.
8. Araujo R, Amorim A, Gusmao L. Genetic diversity of Aspergillus fumigatus in indoor hospital environments. Med Mycol. 2010; 48 (6): 832–8.
9. de Valk HA, Meis JF, Klaassen CH. Microsatellite based typing of Aspergillus fumigatus: strengths, pitfalls and solutions. J Microbiol Methods. 2007; 69 (2): 268–72.
10. de Valk HA, Meis JF, Curfs IM, et al. Use of a novel panel of nine short tandem repeats for exact and high-resolution fingerprinting of Aspergillus fumigatus isolates. J Clin Microbiol. 2005; 43 (8): 4112–20.

11. Lin D, Lehmann PF, Hamory BH, et al. Comparison of three typing methods for clinical and environmental isolates of Aspergillus fumigatus. J Clin Microbiol. 1995; 33 (6): 1596-601.
12. Menotti J, Waller J, Meunier O, et al. Epidemiological study of invasive pulmonary aspergillosis in a haematology unit by molecular typing of environmental and patient isolates of Aspergillus fumigatus. J Hosp Infect. 2005; 60 (1): 61-8.
13. Chazalet V, Debeaupuis JP, Sarfati J, et al. Molecular typing of environmental and patient isolates of Aspergillus fumigatus from various hospital settings. J Clin Microbiol. 1998; 36 (6): 1494-500.
14. Lair-Fulleringer S, Guillot J, Desterke C, et al. Differentiation between isolates of Aspergillus fumigatus from breeding turkeys and their environment by genotyping with microsatellite markers. J Clin Microbiol. 2003; 41 (4): 1798-800.
15. Mortensen KL, Jensen RH, Johansen HK, et al. Aspergillus species and other molds in respiratory samples from patients with cystic fibrosis: a laboratory-based study with focus on Aspergillus fumigatus azole resistance. J Clin Microbiol. 2011; 49 (6): 2243-51.
16. Balajee SA, de Valk HA, Lasker BA, et al. Utility of a microsatellite assay for identifying clonally related outbreak isolates of Aspergillus fumigatus. J Microbiol Methods. 2008; 73 (3): 252-6.
17. Fournel I, Sautour M, Lafon I, et al. Airborne Aspergillus contamination during hospital construction works: efficacy of protective measures. Am J Infect Control. 2010; 38 (3): 189-94.

Tereza Rojko[1], Stanka Lotrič Furlan[2], Tadeja Matos[3]

Glivni artritisi

Fungal Arthritis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: artritis, glive, *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Sporothrix schenkii*

Glivne okužbe sklepov so zelo redke in povzročajo manj kot 1 % vseh okužb sklepov. Povezujejo jih s številnimi iatrogenimi in drugimi nevarnostnimi dejavniki, zelo redko pa glive lahko povzročajo okužbo sklepov tudi pri sicer zdravih ljudeh. Na glivno okužbo sklepa moramo pomisliti predvsem pri kronično potekajočem artritisu, pri bolniku z nevarnostnimi dejavniki za invazivno glivno okužbo, po posegu na sklepu ali ko ne dokažemo bakterijskega povzročitelja okužbe sklepa in ni primernega odgovora na antibiotično zdravljenje. Najpogosteje glivni artritis povzročajo glive iz rodu *Candida*, ki lahko povzročajo tudi okužbe umetnega sklepa. Glivni artritis redko povzročajo tudi glive iz rodu *Aspergillus*, kriptokoki ter nekatere vrste dimorfnih gliv.

ABSTRACT

KEY WORDS: arthritis, fungi, *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Sporothrix schenkii*

Fungal arthritis is an uncommon disease, which represents less than 1% of all septic arthritis cases. Several iatrogenic and other risk factors have been found to be associated with these infections, very rarely fungal arthritis can also be found in otherwise healthy patients. The diagnosis of fungal arthritis should be considered when a patient suffers from chronic arthritis, has several risk factors for invasive fungal infection or after joint manipulation when bacterial aetiology of infection is not confirmed and antibiotic therapy is unsuccessful. Fungal arthritis is most commonly caused by *Candida* spp., which can also cause prosthetic joint infections. Fungal arthritis can be infrequently also caused by *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. and dimorphic fungi.

[1] Dr. Tereza Rojko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[2] Prof. dr. Stanka Lotrič Furlan, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; stanka.lotric-furlan@mf.uni-lj.si

[3] Doc. dr. Tadeja Matos, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Glivne okužbe nativnih sklepov so zelo redke in predstavljajo manj kot 1 % vseh okužb sklepov *(1)*. V zadnjih desetletjih, vzporedno s porastom drugih invazivnih glivnih okužb, ugotavljajo tudi porast glivnih okužb sklepov, kar pripisujejo porastu številnih nevarnostnih dejavnikov. Najpogostejši nevarnostni dejavniki za invazivne glivne okužbe so nevtropenija, pogostejša uporaba osrednjih žilnih katetrov, dolgotrajno zdravljenje z antibiotiki širokega spektra, kemoterapija, prejemanje parenteralne prehrane idr. *(2)*. Prav tako narašča število bolnikov z umetnimi sklepi, ki lahko predstavljajo samostojen nevarnostni dejavnik za nekatere vrste glivnih artritisov *(3)*.

Glivni artritis je pri bolnikih z nevarnostnimi dejavniki za invazivne glivne okužbe najpogosteje posledica hematogenega razsoja. Nasprotno je pri bolnikih z ohranjeno imunostjo najpogostejši način okužbe neposreden vnos gliv v sklep ob posegu *(4)*. Podobno kot pri bakterijskem artritisu so najpogosteje prizadeti veliki nosilni sklepi, predvsem kolenski sklep. Bolezen pogosto poteka kronično brez sistemskih znakov vnetja. Neredko se osamitev gliv iz sklepne tekočine napačno pripiše kontaminaciji. Zaradi neznačilne klinične slike in laboratorijskih izvidov lahko do postavitve diagnoze preteče precej časa *(5)*.

Glivne artritise najpogosteje povzročajo glive iz rodu *Candida*. Zelo redko poročajo o glivnih artritisih, povzročenih z drugimi vrstami gliv iz rodu *Aspergillus*, ali s kriptokoki. Opisani so posamezni primeri glivnega artritisa, povzročenega z glivami iz rodu *Fusarium*, *Curvularia*, in vrstami *Trichosporon asahii*, *Scedosporium prolificans* in *Scedosporium apiospermum*. Na endemskih področjih so najpogostejše povzročiteljice glivnih okužb sklepov dimorfne glive, ki povzročajo artritis tudi pri sicer zdravih ljudeh *(4)*. V preteklem letu pa so v ZDA poročali tudi o več kot 30 primerih glivnega artritisa, povzročenega s temno pigmentirano plesnijo *Exserohilum rostratum*, ki so bili posledica aplikacije kontaminirane raztopine metilprednizolona v sklep ali obsklepna tkiva *(6)*. V Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) v Ljubljani smo v zadnjih osmih letih glive iz rodu *Candida* osamili iz sklepnih punktatov in/ali obsklepnega tkiva pri petih bolnikih.

V prispevku so opisane značilnosti artritisov, povzročenih s posameznimi vrstami gliv.

ARTRITIS, POVZROČEN Z GLIVAMI IZ RODU *CANDIDA*

Glive iz rodu *Candida* so najpogostejše povzročiteljice glivnega artritisa in povzročajo tako okužbe naravnih kot umetnih sklepov *(5)*. Čeprav je incidenca artritisov, ki jih povzroča kandida, še vedno izredno nizka, v zadnjem času narašča, kar pripisujejo razvoju medicine in posledičnemu porastu nevarnostnih dejavnikov za invazivno kandidozo, kot tudi iz leta v leto povečanemu številu posegov na sklepih, vključno z vsaditvijo umetnih sklepov *(3, 7)*.

Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani smo v obdobju od 1. 1. 2006 do 31. 8. 2013 osamili glive bodisi iz sinovijske tekočine, sinovijske ovojnice ali obsklepnega tkiva pri petih bolnikih, ki so se zdravili na UKC Ljubljana. Pri treh izmed njih smo osamili *Candida parapsilosis* in pri dveh *Candida albicans* (tabela 1).

Tabela 1. *Osamljene glive iz vzorcev sklepnih punktatov in obsklepnih tkiv bolnikov, zdravljenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v obdobju od 1. 1. 2006 do 31. 8. 2013. KIBVS – Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KO – klinični oddelek, M – moški, Ž – ženski.*

Bolnik	Starost	Spol	Klinika/Oddelek	Vzorec	Izolat
1	62	M	Ortopedska klinika	punktat kolena	*Candida parapsilosis*
2	43	Ž	Ortopedska klinika	punktat kolena	*Candida parapsilosis*
2	43	Ž	Ortopedska klinika	punktat kolena	*Candida parapsilosis*
2	43	Ž	Ortopedska klinika	tkivo – sklepna ovojnica kolena	*Candida parapsilosis*

Bolnik	Starost	Spol	Klinika/Oddelek	Vzorec	Izolat
2	43	Ž	Ortopedska klinika	tkivo – sklepna ovojnica kolena	*Candida parapsilosis*
2	43	Ž	Ortopedska klinika	tkivo– sklepna ovojnica kolena	*Candida parapsilosis*
2	43	Ž	Ortopedska klinika	punktat kolena	*Candida parapsilosis*
3	72	Ž	KIBVS	punktat ramenskega sklepa	*Candida parapsilosis*
3	72	Ž	KIBVS	punktat ramenskega sklepa	*Candida parapsilosis*
4	60	M	KO za torakalno kirurgijo	tkivo sternoklavikularnega sklepa	*Candida albicans*
4	60	M	KIBVS	punktat sternoklavikularnega sklepa	*Candida albicans*
5	13	M	KO za anest. in intenzivno terapijo – KO za travmatologijo	tkivo – fibroza v sklepu	*Candida albicans*

Izolati *Candida* spp. so bili pri treh bolnikih osamljeni iz več vzorcev, pri dveh pa smo kvasovke osamili le iz enega poslanega vzorca.

Okužbe naravnih sklepov, povzročene z vrstami gliv iz rodu *Candida*

Artritis, povzročen s kandido, je najpogosteje posledica hematogenega razsoja v sklopu diseminirane glivne okužbe. Redkeje je posledica neposrednega vnosa gliv ob vbrizganju zdravil, predvsem glukokortikoidov, v sklep ali ob kirurškem posegu *(5)*.

O artritisu, povzročenem s kandido, so poročali pri 1–2 % bolnikov z diseminirano kandidozo *(8)*. Artritis je lahko prva manifestacija kandidemije, neredko pa med kandidemijo in pojavom klinične slike artritisa preteče več mesecev do celo nekaj let *(5)*.

Najpogostejši nevarnostni dejavniki za invazivno okužbo s kandido so zdravljenje z antibiotiki širokega spektra, prisotnost osrednjega žilnega katetra, popolna parenteralna prehrana, kirurški posegi na prebavilih ali srcu, dolgotrajno zdravljenje v intenzivni enoti, obsežne opekline, nedonošenost, nevtropenija, sladkorna bolezen in imunosupresivno zdravljenje (kemoterapija, zdravljenje z glukokortikoidi in imunomodulatornimi zdravili) *(9, 10)*. V zadnjem času je opisanih tudi nekaj primerov artritisa, povzročenega s kandido, pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so bili zdravljeni z zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa *(11, 12)*.

Pri otrocih, pri katerih se 85 % primerov vseh glivnih artritisov pojavi do šestega meseca starosti, so pomemben nevarnostni dejavniki nedonošenost in prirojene motnje imunosti *(10, 13)*.

Glive iz rodu *Candida* najpogosteje povzročajo okužbo velikih nosilnih sklepov, predvsem kolena. Poročali so tudi o artritisu kolka, rame, gležnja, zapestja, komolca in kostohondralnih sklepov *(5)*. Okužba se pogosto sprva pokaže kot sinovitis, neredko pride tudi do prizadetosti kosti. V primeru, da gre za okužbo sklepa v poteku diseminirane kandidoze, prizadetost sklepa po navadi spremljajo sistemski znaki vnetja, v laboratorijskih izvidih krvi je lahko znižano ali zvišano število levkocitov. Možna je prizadetost več sklepov *(8)*. Artritis, povzročen s kandido, ki je posledica neposrednega vnosa gliv v sklep ob posegu, po navadi poteka s klinično sliko kronično potekajočega monoartritisa brez sistemskih znakov vnetja *(5)*. Pri bolnikih z artritisom, povzročenim s kandido po vbrizganju glukokortikoidov v sklep, je klinična slika z manj izraženimi lokalnimi in sistemskimi znaki vnetja lahko tudi odraz protivnetnega delovanja glukokortikoidov *(5)*.

Za razliko od drugih glivnih artritisov je sinovijska tekočina pri artritisu, povzročenem s kandido, makroskopsko pogosto purulentna. Koncentracija levkocitov v sinovijski tekočini je povišana (15–1.000 x

10^9/L), prevladujejo nevtrofilci. Koncentracija glukoze je lahko normalna ali znižana, koncentracija proteinov je večinoma povišana. V histopatološkem pregledu sinovijske ovojnice pogosto najdemo mononuklearno celično infiltracijo brez granulomov. Na rentgenogramu prizadetega sklepa so prisotni znaki sklepnega izliva, lahko tudi znaki prizadetosti kosti. Ob operativnem posegu najdemo zadebeljeno in hiperemično sinovijsko ovojnico s fibrozo in z brazgotinami, erozijo hrustanca in purulentno pioartrozo *(5)*.

Diagnozo potrdimo z osamitvijo gliv iz rodu *Candida* iz sinovijske tekočine, redkeje iz perioperativno odvzetega tkiva. Gramski razmaz sinovijske tekočine je pozitiven v 20 % primerov. Hemokulture so pogosto negativne *(5)*. Najpogosteje iz sklepne tekočine osamijo kandido vrste *Candida albicans*. V zadnjem času narašča delež primerov invazivne kandidoze, povzročene z vrstami ne-*albicans (12)*. Podatkov o uporabnosti β-D-glukana za postavitev diagnoze artritisa, povzročenega s kandido, ni dovolj, vsekakor pa je glede na porast ne-*albicans* izolatov kandide za izbiro ustreznega antimikotičnega zdravljenja potrebna osamitev povzročitelja. Osamitve kandide iz sinovijske tekočine ali perioperativno odvzetega vzorca, tudi pri bolnikih brez nevarnostnih dejavnikov za invazivno kandidozo, ne smemo nikoli obravnavati kot kontaminacijo *(5)*.

Za zdravljenje artritisa naravnega sklepa, povzročenega s kandido, je priporočeno vsaj 6-tedensko zdravljenje s flukonazolom ali vsaj dvotedensko zdravljenje z lipidno obliko amfotericina B, ki mu sledi vsaj štiritedensko zdravljenje s flukonazolom *(9, 14)*. Opisani so tudi primeri uspešnega zdravljenja s kaspofunginom ali z vorikonazolom *(14)*, kar je pomembno predvsem v primeru odpornosti izolata na flukonazol. V vseh primerih priporočajo tudi kirurško obravnavo *(9)*.

Okužbe umetnih sklepov, povzročene z vrstami gliv iz rodu *Candida*

Glive povzročajo manj kot 1 % okužb umetnih sklepov. Najpogosteje okužbe umetnih, enako kot naravnih, sklepov povzročajo glive iz rodu *Candida*. V literaturi je bilo od leta 1977 do leta 2010 opisanih 55 primerov okužb umetnih sklepov z vrstami gliv iz rodu *Candida (15)*. Število okužb umetnih sklepov s kandido v zadnjem desetletju narašča *(16)*.

Nevarnostni dejavniki za okužbo umetnih sklepov so starost nad 65 let, predhodno antibiotično ali antimikotično zdravljenje, predhodni kirurški posegi na umetnem sklepu, oslabljena imunost in sladkorna bolezen. Nevarnostni dejavnik predstavlja tudi predhodna bakterijska okužba umetnega sklepa. Opisanih je več primerov bolnikov z okužbo umetnega sklepa s kandido, brez drugih nevarnostnih dejavnikov *(15)*.

Natančna patogeneza okužb umetnih sklepov, povzročenih z glivami iz rodu *Candida*, ni pojasnjena. Za razliko od kandidnih artritisov naravnih sklepov je okužba umetnih sklepov pogosteje posledica neposrednega vnosa gliv v sklep v času vstavitve umetnega sklepa ali artrocenteze, pri čemer se klinična slika okužbe po navadi razvije v prvih štirih tednih po operativnem posegu *(16)*. V primeru daljšega časovnega obdobja med vstavitvijo umetnega sklepa in okužbo je okužba pogosteje posledica hematogenega razsoja, kar je pogosteje pri bolnikih z oslabljeno imunostjo. Okužba umetnega sklepa s kandido je redko lahko tudi posledica razširitve glivne okužbe iz kosti ali drugih sosednjih tkiv *(15)*.

Okužba umetnega sklepa s kandido poteka po navadi z blažjo klinično sliko, pogosto brez povišane telesne temperature, laboratorijski kazalci vnetja so lahko normalni. Prisotni so lokalni znaki vnetja sklepa. Prisotnost fistule, kot specifičnega znaka za okužbo umetnega sklepa, je relativno redka. Povprečen interval med vstavitvijo umetnega sklepa in okužbo s kandido je bil med 55 primeri, opisanimi v literaturi, 21 mesecev, vendar je v več kot tretjini primerov do okužbe prišlo v prvem mesecu po vstavitvi umetnega sklepa *(15)*.

Diagnozo okužbe umetnega sklepa s kandido potrdimo z osamitvijo povzročitelja iz sinovijske tekočine, redkeje iz perioperativno odvzetega tkiva. Gramski razmaz sinovijske tekočine je le redko pozitiven. Najpogosteje okužbe umetnih sklepov povzroča *Candida albicans*, redkeje *Candida*

parapsilosis, *Candida glabrata* in *Candida tropicalis*. Enako kot pri drugih oblikah invazivne kandidoze porašča delež okužb z ne-*albicans* vrstami kandid. V primeru osamitve kandide iz sinovijske tekočine ali perioperativno odvzetega vzorca, ne glede na odsotnost dodatnih nevarnostnih dejavnikov ali število pozitivnih vzorcev, nikoli ne gre za kontaminacijo *(15)*.

Priporočila za antimikotično zdravljenje okužbe umetnega sklepa s kandido so enaka kot za zdravljenje okužbe naravnih sklepov *(9, 14)*. Glede na podatke o odlični učinkovitosti v biofilmu *in vitro* predstavljajo ehinokandini »privlačno« možnost zdravljenja okužb umetnih sklepov, vendar je kliničnih izkušenj zaenkrat še malo. Opisani so bili tudi posamezni primeri lokalnega antimikotičnega zdravljenja (vstavitev cementnega distančnika z amfotericinom B) *(15)*.

Za uspešno zdravljenje v primeru okužbe umetnega sklepa je navadno potrebna odstranitev okuženega umetnega sklepa. Za vstavitev novega umetnega sklepa se odločimo po končanem antimikotičnem zdravljenju, po navadi tedne ali mesece po odstranitvi okuženega umetnega sklepa (dvostopenjska zamenjava). V primeru, da odstranitev umetnega sklepa zaradi visoke starosti ali pridruženih kroničnih bolezni ni možna, priporočajo kronično (doživljensko) supresijsko zdravljenje s flukonazolom *(9, 14)*.

ARTRITIS, POVZROČEN Z GLIVAMI IZ RODU *ASPERGILLUS*

Glive iz rodu *Aspergillus* povzročajo artritis izredno redko. Tako je v literaturi opisanih le nekaj deset primerov artritisa, povzročenega z aspergilusi, predvsem pri nevtropeničnih bolnikih in pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga ali čvrstih organov *(17)*. Opisani so tudi posamezni primeri artritisa, povzročenega z aspergilusi, pri bolnikih z jetrno cirozo, pri bolnikih z ohranjeno imunostjo po vbrizganju glukokortikoidov v sklep ali po artroskopski rekonstrukciji križnih vezi *(17, 18)*. Redki so primeri okužbe umetnega sklepa *(19)*.

Pri večini bolnikov je artritis posledica hematogenega razsoja okužbe z aspergilusom. Artritis lahko nastane tudi z neposrednim širjenjem okužbe v sklep iz osteomielitičnega žarišča v bližini sklepa *(5)*. Redkeje nastane kot posledica neposrednega vnosa gliv v prizadeti sklep ob posegu *(17)*.

Najpogosteje so poročali o z aspergilusi povzročenem artritisu kolenskega sklepa, redkeje o artritisu ramenskega sklepa. Opisani so bili tudi posamezni primeri artritisa gležnja, zapestja, sternohondralnega in sakroiliakalnega sklepa *(5, 17)*. Okužba pogosto poteka kot kronični artritis, brez izrazitih sistemskih znakov vnetja *(17, 20, 21)*.

Laboratorijsko lahko ugotovimo pospešeno hitrost sedimentacije eritrocitov *(5)*. V sinovijski tekočini je po navadi povišana koncentracija levkocitov (> 5 x 10^9/L), prevladujejo nevtrofilci. Na rentgenogramu prizadetega sklepa so pogosto prisotni znaki destrukcije sklepa in kosti *(17)*.

Diagnozo z aspergilusi povzročenega artritisa potrdimo z osamitvijo gliv iz sinovijske tekočine, v redkih primerih s histopatološkim pregledom in/ali z osamitvijo gliv iz perioperativno odvzetega vzorca sinovijske ovojnice ali prizadete kosti *(17)*. Pomembno je, da osamitve gliv iz rodu *Aspergillus* iz sinovijske tekočine, še posebno pri bolnikih z oslabljeno imunostjo, *apriori* ne pripišemo kolonizaciji ali kontaminaciji *(5)*.

V večini opisanih primerov z aspergilusi povzročenega artritisa so bili bolniki zdravljeni z amfotericinom B v kombinaciji s kirurškim posegom. V zadnjem času velja za zdravilo izbire za zdravljenje invazivne aspergiloze vorikonazol, ki je bil uspešen tudi v primerih zdravljenja artritisa, v nekaterih primerih v kombinaciji s kaspofunginom *(17, 20-22)*. Podatki o koncentraciji vorikonazola v sinovijski tekočini in kosteh so spodbudni *(23)*. Priporočeni čas zdravljenja z aspergilusi povzročenega artritisa in/ali osteomielitisa je vsaj šest do osem tednov. V primeru imunske oslabelosti je verjetno smiselno nadaljevanje antimikotičnega zdravljenja ves čas trajanja imunske oslabelosti *(22)*.

ARTRITIS, POVZROČEN Z GLIVAMI IZ RODU *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS*

Glive iz rodu *Cryptococcus neoformans* so kvasovke, ki povzročajo bolezen predvsem pri bolnikih z oslabljeno celično imunostjo.

Primarna okužba večinoma povzroča pljučno bolezen. Pri bolnikih z oslabljeno celično imunostjo lahko pride do hematogenega razsoja, ki v 10 % primerov povzroči prizadetost kosti. Kriptokokna okužba sklepa je najpogosteje posledica neposrednega širjenja okužbe iz osteomielitičnega žarišča v bližini sklepa. O posameznih primerih s kriptokoki povzročenega artritisa so poročali tudi pri bolnikih z ohranjeno imunostjo *(24)*.

Najpogosteje kriptokoki povzročajo okužbo kolenskega sklepa, poročali pa so tudi o s kriptokoki povzročenem artritisu številnih drugih sklepov *(5)*. Bolezen poteka po navadi subakutno z oteklino in bolečino prizadetega sklepa.

Diagnozo potrdimo z osamitvijo kriptokokov iz sinovijske tekočine ali sklepne ovojnice. Histopatološki pregled perioperativno odvzetega tkiva lahko pokaže večjedrne celice velikanke in granulome. Kriptokoke lahko prikažemo tudi s posebnimi barvanji, tako v sinovijski tekočini kot v histopatoloških vzorcih perioperativno odvzetega vzorca *(24)*. Dokaz antigenov kriptkoka v serumu in v cerebrospinalni tekočini je lahko negativen *(5)*.

Za uspešno zdravljenje s kriptokoki povzročenega artritisa je po navadi potrebna kombinacija kirurškega in antimikotičnega zdravljenja. Priporočajo začetno zdravljenje s kombinacijo amfotericina B in 5-fluorocitozina ter nadaljevanje zdravljenja s flukonazolom *(5)*.

ARTRITIS, POVZROČEN S *SPOROTHRIX SCHENKII* IN ENDEMSKIMI GLIVAMI

Okužbe kosti in sklepov so najpogostejša nekožna manifestacija okužbe z dimorfnimi glivami iz rodu *Sporothrix schenkii*, o katerih poročajo predvsem iz subtropskih in tropskih regij ameriške celine in je prisotna v prsti, rastlinah in živalih. Vstopno mesto okužbe večinoma predstavlja manjša poškodba kože, redkeje pride do okužbe z inhalacijo prek dihal. Okužbe kosti in sklepov so po navadi posledica hematogenega razsoja okužbe. Kot pri drugih glivnih okužbah sklepov je najpogosteje prizadeto koleno, nato zapestje, komolec in gleženj. Lahko je prizadetih več sklepov. Opisana je tudi okužba umetnega sklepa. Potek bolezni je po navadi kroničen, v ospredju klinične slike so lokalni znaki vnetja prizadetega sklepa. Okužba se lahko razširi v prileţna mehka tkiva in kožo, kar lahko vodi v nastanek parasinovialnih abscesov, kožnih fistul in drenažnih sinusov *(5)*.

Diagnozo potrdimo z osamitvijo gliv iz rodu *Sporothrix schenkii* iz sinovijske tekočine, pogosteje pa je uspešnejša osamitev gliv iz sinovijske ovojnice. Patohistološki pregled perioperativno odvzetih vzorcev prizadetega tkiva po navadi pokaže kronično granulomsko vnetje. Za terapijo izbire velja itrakonazol, v primeru razširjene bolezni ali neuspešnega zdravljenja z itrakonazolom priporočajo zdravljenje z amfotericinom B. Pogosto je potrebna tudi dodatna kirurška obravnava *(5)*.

Izven Evrope, predvsem iz ZDA, pogosteje poročajo tudi o glivnih artritisih, povzročenih z endemskimi dimorfnimi glivami, kot so *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* in *Blastomyces dermatitidis*. Okužba sklepa nastane z razsojem po krvi iz primarnega pljučnega žarišča, lahko več let po primarni okužbi *(5)*. Pri etiološko neopredeljenih okužbah sklepov je tako potrebna poglobljena epidemiološka anamneza glede bivanja ali potovanja v endemske kraje in po potrebi dodatna usmerjena diagnostika.

ZAKLJUČEK

Na glivno okužbo sklepa moramo pomisliti predvsem pri kronično potekajočem artritisu, pri bolniku z nevarnostnimi dejavniki za invazivno glivno okužbo ali po posegu na sklepu, ko ne dokažemo drugega povzročitelja okužbe sklepa, prav tako pa ni primernega odgovora na antibiotično zdravljenje. Potrebne so dodatne diagnostične preiskave za izključitev okužbe z glivami, predvsem kultura sinovijske tekočine in histopatološki pregled ter specifična barvanja perioperativno odvzetih vzorcev prizadetega tkiva na glive.

LITERATURA

1. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, et al. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. Clin Infect Dis. 2003; 36: 319-27.
2. Leung AY, Chim CS, Ho PL, et al. Candida tropicalis fungaemia in adult patients with haematological malignancies: clinical features and risk factors. J Hosp Infect. 2002; 50: 316-9.
3. Hansen BL, Andersen K. Fungal arthritis. Scand J Rheumatol. 1995; 24: 248-50.
4. Ohl CA. Infectious arthritis of native joints. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglass and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1443-56.
5. Kohli R, Hadley S. Fungal arthritis and osteomyelitis. Infect Dis Clin N Am. 2005; 19: 831- 51.
6. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Multistate fungal meningitis outbreak-current situation. [citirano 2013 Sep 21] Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/currentsituation/.
7. Edwards JE. Candida species. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglass and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 3225-40.
8. Pérez-Gómez A, Prieto A, Torresano M, et al. Role of the new azoles in the treatment of fungal osteoarticular infections. Semin Arthritis Rheum. 1998; 27: 226-44.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 48: 503-35.
10. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis. 2006; 42: 244-51.
11. Radha S, Siddiqui BM, Senevirathna S, et al. Candida albicans infection of a reverse-polarity shoulder replacement in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. J Clin Rheumatol. 2012; 18: 323.
12. Miyamoto H, Miura T, Morita E, et al. Fungal arthritis of the wrist caused by Candida parapsilosis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2012; 22: 903-6.
13. Radike K, Kunzmann S, Abele-Horn M, et al. Osteoarticular infection by Candida albicans in an infant with cystic fibrosis. J Med Microbiol. 2011; 60: 1542-5.
14. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 18: 19-37.
15. Dutronc H, Dauchy FA, Cazanave C, et al. Candida prosthetic infections: Case series and literature review. Scand J Infect Dis. 2010; 42: 890-5.
16. Kelesidis T, Tsiodras S. Candida albicans prosthetic hip infection in elderly patients: Is fluconazole monotherapy an option? Scand J Infect Dis. 2010; 42: 12-21.
17. Golmia R, Bello I, Marra A, et al. Aspergillus fumigatus joint infection: a review. Semin Arthritis Rheum. 2011; 40: 580-4.
18. Sun L, Zhang L, Wang K, et al. Fungal osteomyelitis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a case report with review of the literature. Knee. 2012; 19: 728-31.
19. Yilmaz M, Mete B, Özaras R, et al. Aspergillus fumigatus infection as a delayed manifestation of prosthetic knee arthroplasty and a review of the literature. Scand J Infect Dis. 2011; 43: 573-8.
20. Ayhan AC, Özkan K, Timur C, et al. Chronic granulomatous Aspergillus synovitis: a case report. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013; 5 (1): e2013043.
21. Sohail MR, Smilack JD. Aspergillus fumigatus septic arthritis complicating intra-articular corticosteroid injection. Mayo Clin Proc. 2004; 79: 578-9.
22. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-60.
23. Denes E, Boumediene A, Durox H, et al. Voriconazole concentrations in synovial fluid and bone tissues. J Antimicrob Chemother. 2007; 59 (4): 818-9.
24. Geller DS, Pope JB, Thornhill BA, et al. Cryptococcal pyarthrosis and sarcoidosis. Skeletal Radiol. 2009; 38: 721-7.

Iztok Štrumbelj[1], Jana Kolman[2], Slavica Lorenčič Robnik[3], Manica Mueller - Premru[4], Mateja Pirš[5], Katja Seme[6]

Odpornost izbranih po Gramu pozitivnih bakterij – stari in novi izzivi

Resistance of Selected Gram-Positive Bacteria - Old and New Challenges

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*

Bakterije *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium* so pomembni povzročitelji okužb. Članek predstavlja dogajanje na področju odpornosti teh bakterij in navaja nekatere spremembe, ki jih prinaša prehod Slovenije na evropske smernice za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila v začetku leta 2014. Pri vrsti *S. pneumoniae* je pojasnjena zapletena interpretacija rezultatov testiranja občutljivosti pri tej bakteriji. Pri vrstah *S. pyogenes* in *E. faecalis* je odpornost redka, pri vrsti *E. faecium* je pogosta odpornost proti ampicilinu. Največ sprememb v zadnjih desetletjih je pri stafilokokih. Bolnišnični *S. aureus*, odporen proti meticilinu, ostaja breme, pojavili pa so se novi sevi v domačem okolju in med živalmi v reji. Sevi iz domačega okolja in živalske reje povzročajo blage in hude okužbe pri ljudeh, prehajajo tudi v bolnišnice. Odporni sevi se širijo globalno in v Evropi se pojavlja mešanica svetovnih klonov. Odkrili so nov gen za odpornost proti meticilinu: *mecC*. Gre za globalne spremembe, ki se jim Slovenija ni izognila in predstavljajo izredno zapleten izziv za različne stroke.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*

Streptococcus pyogenes, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are common etiologic agents of infections. This paper presents the development of antimicrobial resistance in these species and some changes, which will be caused by the use of European guidelines for antimicrobial susceptibility testing in Slovenia in the year 2014. A complex antibiogram of *S. pneumoniae* is explained. *S. pyogenes* and *E. faecalis* have low antimicrobial resistance rates, whereas *E. faecium* is frequently resistant

[1] Mag. Iztok Štrumbelj, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota; iztok.strumbelj@zzv-ms.si

[2] Jana Kolman, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[3] Slavica Lorenčič Robnik, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

[4] Izr. prof. dr. Manica Mueller - Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[5] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[6] Prof. dr. Katja Seme, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

to ampicillin. Most of the changes in recent decades were seen in genus *Staphylococcus*. A hospital-associated *S. aureus*, resistant to methicillin, remains a burden for hospitals, and new clones appeared in community and livestock. Strains from the community and livestock can cause mild to severe infections in humans and are able to infiltrate into the hospital environment. Resistant strains are spreading globally, and in Europe a mixture of global clones was found. A new gene for methicillin resistance, *mecC*, was discovered. Global changes did not circumvent Slovenia and constitute a difficult and complex challenge for various professions.

UVOD

Bakterije *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium* so pomembni povzročitelji bakterijskih okužb *(1)*. Namen prispevka je vpogled v dogajanje na področju odpornosti teh bakterij in predstavitev nekaterih sprememb, ki jih prinaša prehod Slovenije na evropske smernice za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila v začetku leta 2014. Smernice so dostopne na spletni strani organizacije *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

Podatke o odpornosti navedenih bakterij v Sloveniji je mogoče najti na spletni strani Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ), za invazivne izolate pa na spletni strani Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije. V besedilu jih navajamo le redko, da umestimo splošno dogajanje v naš čas in prostor *(2, 3)*.

STREPTOCOCCUS PYOGENES

Odpornost bakterije *S. pyogenes* proti penicilinu še ni bila dokazana; odpornost proti eritromicinu (rezultati veljajo tudi za klaritromicin in azitromicin) v Sloveniji se je zmanjšala z 12 % leta 2004 na 3 % leta 2012 *(3, 4)*. Vendar se odpornost lahko hitro spremeni - v Italiji so npr. v nekaj letih zaznali povečanje odpornosti proti eritromicinu z nič na 50 % –, zato je stalno spremljanje odpornosti potrebno. Zanj potrebujemo kulture brisov žrela *(5)*.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Interpretacija rezultatov testiranja občutljivosti pnevmokokov za betalaktamske antibiotike je odvisna od mesta okužbe in načina odmerjanja antibiotika. V tabelah 1, 2 in 3 je predstavljena interpretacija antibiograma po smernicah EUCAST *(6)*.

Tabela 1. *EUCAST kriteriji za občutljivost bakterije Streptococcus pneumoniae za penicilin pri meningitisu. MIK – minimalna inhibitorna koncentracija, S - občutljivost (angl. sensitivity), R - odpornost (angl. resistance).*

MIK (mg/L)	Interpretacija (S, R)	Opomba
≤ 0,06	S	Izolat je občutljiv tudi za cefotaksim, ceftriakson in meropenem. Drugi betalaktamski antibiotiki za meningitis niso primerni.
> 0,06	R	Občutljivost za cefotaksim, ceftriakson in meropenem je treba določiti posebej.

Tabela 2. *EUCAST kriteriji za občutljivost bakterije Streptococcus pneumoniae za penicilin pri okužbah, ki niso meningitis. MIK – minimalna inhibitorna koncentracija, S - občutljivost (angl. sensitivity), I – zmanjšana občutljivost, R - odpornost (angl. resistance).*

Fenoksimetilpenicilin		Benzilpenicilin (parenteralni odmerki)	
MIK (mg/L)	Interpretacija (S, I, R)	Interpretacija (S, I, R)	Opomba
≤ 0,06	S*	S*	–
> 0,06 ≤ 0,5	R	I	Pljučnica: izolat je za penicilin občutljiv, če je uporabljen odmerek benzilpenicilina 4 × 1,2 g.
> 0,06 ≤ 1	R	I	Pljučnica: izolat je za penicilin občutljiv, če je uporabljen odmerek benzilpenicilina 4 × 2,4 g ali 6 × 1,2 g.
> 0,06 ≤ 2	R	I	Pljučnica: izolat je za penicilin občutljiv, če je uporabljen odmerek benzilpenicilina 6 × 2,4 g.
> 2	R	R	–

* Če je MIK penicilina manjši ali enak 0,06 mg/L, je izolat občutljiv tudi za naslednje antibiotike: ampicilin, amoksicilin, piperacilin, cefotaksim, ceftriakson, cefuroksim, imipenem in meropenem.

Tabela 3. *EUCAST kriteriji za občutljivost bakterije Streptococcus pneumoniae za izbrane betalaktamske antibiotike. Rezultat ampicilina velja tudi za amoksicilin. MIK – minimalna inhibitorna koncentracija, S - občutljivost (angl. sensitivity), I – zmanjšana občutljivost, R - odpornost (angl. resistance).*

Antibiotik (vrsta okužbe)	Interpretacija MIK		
	S	I	R
Ampicilin (ni za meningitis)	≤ 0,5	1–2	> 2
Cefotaksim (velja za meningitis in druge okužbe)	≤ 0,5	1–2	> 2
Ceftriakson (velja za meningitis in druge okužbe)	≤ 0,5	1–2	> 2
Meropenem (meningitis)	≤ 0,25	0,5–1	> 1
Meropenem (okužbe, ki niso meningitis)	≤ 2	–	> 2

*

Iz objavljenih podatkov za slovenske izolate iz leta 2012 lahko za nemeningitis ugotovimo, da bi bilo po kriterijih smernic EUCAST leta 2012 v Sloveniji za fenoksimeticilin (oralni penicilin) občutljivih 80 % sevov, 20 % pa odpornih (tabela 2) *(3, 6)*. Največji dnevni odmerek benzilpenicilina (parenteralni penicilin) bi bil ustrezen za 99 % sevov (torej bi bila ob tem odmerku odpornost proti penicilinu 1 %) (tabela 2) *(6)*.

Ker slovenske smernice za oralno zdravljenje pljučnice, vnetja obnosnih votlin in vnetja srednjega ušesa priporočajo amoksicilin, bi bilo pomembno vedeti, koliko sevov je zanj občutljivih. Tega ne moremo izračunati, saj nimamo podatkov za ampicilin, na osnovi katerega se določa občutljivosti za amoksicilin *(7)*.

Odpornost proti eritromicinu v Sloveniji je tako pri invazivnih kot pri drugih izolatih pogosta, in sicer je večja od 21 % *(2, 3)*.

Izziv za mikrobiologe in klinične zdravnike bo zbrati ustrezne podatke in jih ustrezno interpretirati. Poleg cepljenja imamo za zadrževanje odpornosti pnevmokokov na voljo le optimalno uporabo antibiotikov, pri čemer je pomembna vsaka podrobnost.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Bakterija *S. aureus* je pogosto (približno 30 %) prisotna na sluznicah in koži zdrave-

ga človeka, hkrati pa je eden najpogostejših povzročiteljev okužb, tako v domačem okolju kot v bolnišnicah *(1, 8, 9)*. Sposobna je na različne načine prevzemati številne gene in se tako hitro odziva na okolje; med drugim lahko pridobi odpornost proti antibiotikom *(8)*. Kmalu po odkritju penicilina so se npr. hitro razširili sevi, ki penicilin razgrajujejo z betalaktamazami. Proti penicilinu je danes odpornih 84 % naših izolatov *(3, 8)*. Že dve leti po odkritju prvega protistafilokoknega penicilina, meticilina, so se pojavili proti meticilinu odporni izolati (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), in se razširili po svetu *(8)*.

Odpornost proti meticilinu pomeni odpornost proti vsem betalaktamskim antibiotikom (penicilini, karbapenemi, cefalosporini; izjema je ceftarolin), zato je nabor uporabnih antibiotikov pri MRSA bistveno zožen *(6-8)*. V izvidih odpornost proti meticilinu sporočamo kot odpornost proti oksacilinu, *S. aureus* pa dobi oznako MRSA.

V prvih desetletjih je bila MRSA pretežno bolnišnična bakterija, na kratko poimenovana HA-MRSA (angl. *hospital associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) *(8)*. Leta 2000 je bila MRSA v Sloveniji pogosta, a s številnimi ukrepi smo v Sloveniji uspeli pogostost MRSA iz hemokultur znižati z 21 % leta 2000 na 12 % leta 2004. Od takrat do leta 2011 je ostala pogostost MRSA med invazivnimi izolati med 7 in 12 % *(2, 10, 11)*. Med izolati *S. aureus* iz vseh kužnin je bil leta 2012 delež MRSA 7 % *(3)*. Večino okužb s HA-MRSA povzročajo relativno maloštevilni, uspešni, bolnišničnemu okolju prilagojeni kloni *(8, 9)*.

V nadaljevanju opisujemo dva novejša pojava: prvi je MRSA domačega okolja (angl. community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus, CA-MRSA), drugi je MRSA rejnih živali (angl. *livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, LA-MRSA) *(12-30)*.

Razumevanje epidemiologije omogoča tipizacija stafilokokov z različnimi metodami *(31-33)*. Za ugotavljanje evolucijske sorodnosti bakterije *S. aureus* v daljšem časovnem obdobju je najprimernejša tipizacija na osnovi multilokusnih zaporedij (angl. *multilocus-sequence typing*, MLST) *(31, 32)*. Metoda z zelo dobro ponovljivostjo prepoznava sorodnosti med kloni v dolgih obdobjih in na geografsko oddaljenih področjih *(31, 32)*.

Odpornost proti meticilinu kodirata gen *mecA* ali gen *mecC (9, 27, 28)*. Gen se nahaja na kromosomski kaseti, imenovani SCC*mec* (angl. *staphylococcal cassette chromosome mec*) s tipi I–XI *(9, 27)*.

S sekvenčnim tipom (ST), določenim z metodo MLST, in s tipom SCC*mec*, so opredeljeni posamezni glavni epidemični kloni MRSA, ki trenutno krožijo po svetu *(13, 31)*. Tako npr. izolat z oznako 228-MRSA-I pomeni, da gre za MRSA, tip MLST je ST228, vsebuje pa kromosomsko kaseto tipa SCC*mec* I (rimska ena) *(31)*. Sorodne tipe združujejo v klonalne komplekse (angl. *clonal complex*, CC) *(31)*.

Izolati HA-MRSA imajo praviloma SCC*mec* tipa I, II ali III (nekateri CC HA-MRSA so izjeme in imajo tip IV), ki so praviloma večji elementi in pogosto poleg gena *mecA* vsebujejo tudi gene za odpornost proti ne-betalaktamskim antibiotikom *(8)*. CA-MRSA praviloma vsebuje SCC*mec* IV ali V; gre za manjše elemente, ki od genov za odpornost praviloma vsebujejo le gen *mecA (13)*.

Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* domačega okolja

CA-MRSA opredeljujejo na različne načine, enotne opredelitve ni *(12, 13)*. V osnovi gre ali za epidemiološko opredelitev (lastnosti bolnika) ali za mikrobiološko opredelitev (lastnosti izolata) *(12, 13)*. Odlično razpravo o težavah z opredelitvijo CA-MRSA sta objavila Otter in Finch, ki predlagata opredelitev na osnovi molekularnih kriterijev, ob tem pa še ugotovitev, kje je bil sev pridobljen in kje se je okužba pojavila *(13)*. V nadaljevanju navedene lastnosti so opisne in niso namenjene opredelitvi izolatov v praksi. Cilj napisanega je, da bralec dobi vtis, kaj CA-MRSA loči od HA-MRSA *(12, 13)*.

Obstaja več epidemioloških opredelitev CA-MRSA. Pri vseh gre za osamitev MRSA pri človeku, ki prihaja iz domačega okolja, ali pri bolniku, ki je v bolnišnici manj kot 48–72 ur in ni imel dejavnikov tveganja za pridobitev MRSA v zdravstvu *(12, 13)*. V podrobnostih so velike razlike. Otter in Finch navajata rezultate raziskave, v kateri so dve epidemi-

ološki opredelitvi uporabili pri isti populaciji izolatov MRSA: po eni opredelitvi so ugotovili 5 %, po drugi pa 49 % CA-MRSA *(13)*. Verjetno so različne opredelitve primerne za različne namene in populacije *(13)*.

Mikrobiološke značilnosti, ki pogosto veljajo za CA-MRSA, so: izolati rastejo hitreje (krajši čas podvojevanja, prednost pred HA-MRSA), izolat je občutljiv za več ne-betalaktamskih antibiotikov, odpornost proti oksacilinu je pogosto šibka, izolati imajo SCC*mec* IV ali V, pogosta je prisotnost gena za levkocidin Panton-Valentine (v Evropi približno polovica izolatov) in MLST določi klonalne komplekse, ki so globalno povezani s CA-MRSA *(13, 15)*.

Klinične značilnosti CA-MRSA so naslednje: okužba oz. nosilstvo je pridobljeno v domačem okolju, brez stika bolnika z zdravstvenim sistemom, okužbe so pogostejše pri mlajših, sicer zdravih ljudeh, možne so v vseh starostih; najpogosteje gre za primarne okužbe kože in mehkih tkiv (abscesi), ki se rade ponavljajo, redke so ogrožajoče okužbe, npr. nekrozantna pljučnica s sepso *(13)*. Za razliko od okužbe s HA-MRSA nos ni primarno mesto kolonizacije s CA-MRSA, širjenje znotraj družine je pogosto *(13)*. Večina okužb kože ne potrebuje antibiotičnega zdravljenja: če ni znakov celulitisa, zadostuje kirurška oskrba abscesov; če gre za nenevaren celulitis, zadostujejo oralni antibiotiki, za katere je izolat občutljiv, za hujše okužbe uporabljajo vankomicin *(12)*.

V Sloveniji so opisali izbruh okužbe s CA-MRSA pri nogometnem moštvu in nekaj okužb v bolnišnici ter kolonizacijo pri novorojenčku *(16, 18, 20)*. Delež CA-MRSA med izolati MRSA med letoma 2000 in 2004 na Gorenjskem je bil ocenjen na 0,17 % *(17)*. Okužbo s CA-MRSA je v Sloveniji treba prijaviti, pojav se spremlja tudi tako, da se zbirajo in molekularno analizirajo izolati MRSA, ki so občutljivi za vsaj dva od štirih izbranih ne-betalaktamskih antibiotikov. Leta 2009 so objavili rezultate spremljanja in ocenili, da so izolati CA-MRSA v Sloveniji redki *(17, 19)*. Glede na hitre spremembe drugod v Evropi je zelo verjetno, da se položaj v zadnjih letih spreminja tudi pri nas *(15, 21, 22)*.

Epidemiološka situacija po svetu je zelo različna *(12, 14, 15)*. Izkušnje iz Združenih držav Amerike so pomembne, ker se njihov izjemno uspešni klon širi tudi po Evropi *(15)*. Močno prevladuje klon USA300 (ST8--MRSA-IV), ki se je epidemično razširil in je postal najpogostejši povzročitelj okužb mehkih tkiv v ambulantah, pogost je v bolnišnicah in je med najpogostejšimi povzročitelji stafilokokne sepse *(12, 30)*. V Evropi so razmere drugačne, prisotni so zelo različni kloni CA-MRSA *(14, 15)*. Najprej je bil najpogostejši evropski klon ST80-MRSA-IV, leta 2010 pa so med izolati iz različnih evropskih držav ugotovili, da približno tretjino predstavlja ameriški klon, tretjino evropski klon, ostalo pa so zelo različni izolati, med njimi izolati azijsko-avstralskega porekla *(14, 15)*. Stanje dobro ilustrira poročilo iz severne Italije, kjer so med 10 izolati CA-MRSA našli predstavnike osmih klonalnih kompleksov iz različnih celin *(21)*.

Nedvomno CA-MRSA prodira tudi v bolnišnice *(23, 29, 30)*. V Švici so po epidemioloških kriterijih ugotovili, da CA-MRSA povzroča 23 % od vseh okužb z MRSA, kar 90 % izolatov pa je imelo SSC*mec* tipa IV ali V, ki sta tradicionalno povezana s CA-MRSA *(29)*. V avstrijski študiji so izolati CA-MRSA povzročili 46 % okužb z MRSA *(22)*. V Veliki Britaniji so CA-MRSA ob sprejemu v bolnišnico ugotovili pri 18 % izolatov MRSA *(23)*.

Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* rejnih živali

Razmere na področju MRSA v zadnjih letih dodatno zapleta LA-MRSA *(24-28)*. Daleč najpogostejši tip MLST pri rejnih živalih je ST398, ki ima različne, spremenjene SCC*mec* tipa IV, V ali VI *(24)*. Ugotovili so, da izvira od človeka, nato je pri prašičih pridobil SCC*mecA* (s hkratno odpornostjo proti tetraciklinom), zdaj pa se vrača k človeku *(24, 26)*. Sev je pri živalih (prašiči, govedo, perutnina, podgane) globalno uspešen (ponekod kolonizira do 85 % živali, razširil se je na več celin), kolonizira delavce in veterinarje, ki imajo stik z rejnimi živalmi, kontaminira perutninsko meso in svinjino *(24, 26)*. Izolate so našli tudi pri slovenskih prašičih, na svinjskem mesu in pri ljudeh, ki so bili z živalmi v stiku *(25)*. ST398 ni edini LA-MRSA, nekateri kloni izvirajo iz goveda ali drugih prežvekovalcev *(24, 26)*.

Kolonizirani ljudje včasih zbolijo. LA-MRSA na Nizozemskem (ki ima nizko prevalenco HA-MRSA) predstavlja 30 % okužb z MRSA pri ljudeh *(24)*. Ugotovili so, da se LA-MRSA ST398 šestkrat slabše prenaša s človeka na človeka kot HA-MRSA *(24)*. Sevi so precej odporni proti ne-betalaktamskim antibiotikom; pri dveh izolatih so našli gen *cfr*, ki je povzročil odpornost seva proti linezolidu - zaskrbljujoče je, da je bil gen na prenosnem plazmidu in da obstaja možen prenos na druge seve *(26)*.

Gen *mecC*

Nedavno so pri izolatih iz mleka in ljudi odkrili novo varianto gena *mec*A na novi kromosomski kaseti SCC*mec*XI. Gen je toliko drugačen (manj kot 70-odstotna skladnost z *mec*A), da so običajni molekularni testi, ki dokazujejo *mec*A pri teh sevih, negativni, zato moramo za njegovo dokazovanje uporabiti posebne teste *(27)*. Gen so najprej poimenovali $mecA_{LA251}$, nato pa so sprejeli oznako *mec*C *(27, 28)*. Sevi z genom *mec*C povzročajo tudi okužbe pri človeku, ki so za zdaj redke, a naraščajo; pri delu okužb gre verjetno za okužbo z LA-MRSA. Enak genotip izolatov so na Danskem ugotovili pri ljudeh in ovcah *(28)*.

Skratka, čeprav HA-MRSA še vedno predstavlja prevladujoče breme v zdravstvu, se položaj hitro spreminja in opisane lastnosti CA-MRSA in LA-MRSA predstavljajo v zdravstvu in veterini velik izziv.

Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* in odpornost proti glikopeptidom

Po EUCAST obstajata za glikopeptide (vankomicin, teikoplanin) le dve kategoriji za klinično poročanje: občutljivost (angl. *sensitivity*, S) in odpornost (angl. *resistance*, R) *(6, 34)*. Čeprav za klinično rabo ni kategorije za zmanjšano občutljivost (angl. *intermediate*, I), pa EUCAST ohranja kratico GISA (angl. *glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus*); kratico VRSA (angl. *vancomycin-resistant Staphylococcus aureus*) namenja za v svetovnem merilu izredno redke izolate, pri katerih odpornost proti vankomicinu povzroča gen *van*A (prenesen iz enterokokov) in imajo visoke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za vankomicin *(34)*.

Za testiranje občutljivosti za vankomicin in teikoplanin je treba določiti MIK, metoda z diski ni ustrezna *(6, 34)*. Optimalna metoda je standardna mikrodilucija, ki pa je klinični laboratoriji večinoma ne uporabljajo, zato EUCAST dopušča uporabo gradientne metode in avtomatiziranih testov *(6, 34)*.

Veliko je napisanega o kontroverzni temi, zmanjšani učinkovitosti vankomicina, kadar je MIK izolata na zgornji meji občutljivosti *(34, 35)*. Stališče ameriškega združenja infektologov je, da je vankomicin uporaben, če je MIK vankomicina manjši ali enak 2 mg/L (to je enako kategoriji občutljivost po EUCAST), zdravnik pa se o morebitni menjavi antibiotika odloča na osnovi kliničnega učinka. EUCAST temo omenja, a brez priporočil *(34, 36)*.

Podobno velja za iskanje heterorezistentne odpornosti proti vankomicinu (hVISA). EUCAST priporoča posebne presejalne teste za hVISA (makrometoda ali testni lističi GRD), če zdravljenje sepse ni uspešno. Če so presejalni testi pozitivni, je potrebna še potrditvena metoda *(34)*.

Prvi izolat VRSA v Evropi so nedavno osamili na Portugalskem, prvi izolat hVISA je bil v Sloveniji osamljen leta 2001 *(37, 38)*.

Staphylococcus aureus in testiranje občutljivosti za mupirocin

Testiranje občutljivosti za mupirocin po EUCAST je namenjeno ugotavljanju učinkovitosti mupirocina za dekolonizacijo; zmanjšana občutljivost (I) pomeni, da je pričakovati le kratkotrajno odstranitev MRSA iz sluznic in kmalu ponovno kolonizacijo *(6)*.

ENTEROCOCCUS FAECALIS IN ENTEROCOCCUS FAECIUM

Enterokoki so le pogojno patogene bakterije, a so v sodobni medicini pogosti povzročitelji bolnišničnih okužb *(39, 40)*. Naravno so odporni proti številnim antibiotikom, tako da sta v prvi vrsti le dva antibiotika - ampicilin in vankomicin. Za baktericidno delovanje je treba hkrati uporabiti aminoglikozide, ki delujejo sinergistično, če izolat

nima visoke stopnje odpornosti proti njim *(6, 39, 40)*.

Bakterija *E. faecalis* je za ampicilin skoraj vedno občutljiva, bakterija *E. faecium* pa je v bolnišnicah zelo pogosto odporna: v Sloveniji je bilo leta 2011 odpornih 90 % invazivnih izolatov *E. faecium (2, 39)*. Odpornost proti ampicilinu označuje, da gre za bolnišnične seve, ki so bolj virulentni, bolj prilagojeni okolju in lažje pridobijo odpornost proti vankomicinu *(39)*.

Če se pri enterokokih pojavi še odpornost proti vankomicinu (angl. *vancomycin-resistant enteroccoccus*, VRE), ostane le malo možnosti za antibiotično zdravljenje; tudi proti rezervnim antibiotikom so že opisali odpornost *(1)*. Odpornost proti vankomicinu lahko povzroči vsaj 6 različnih genov, najpogostejša sta *van*A in *van*B *(39, 40)*. Mobilni genetski elementi enterokokov so nenehna možnost širjenja odpornosti. Enterokoki so bili vir gena *van*A, ki je povzročil za zdaj zelo redke primere VRSA *(37, 39)*.

Visoka stopnja odpornosti enterokokov proti gentamicinu je v Sloveniji pogosta: pri invazivnih izolatih leta 2011 je bilo visoko odpornih 66 % izolatov *E. faecium* in 36 % izolatov *E. faecalis (2)*.

Po EUCAST je poleg ampicilina, teikoplanina in vankomicina mogoče testirati občutljivost za naslednje rezervne antibiotike: kvinupristin/dalfopristin, linezolid in tigeciklin. Le izolate iz seča in le pripadnike vrste *E. faecalis* je mogoče testirati za občutljivost za nitrofurantoin, ki je uporaben za zdravljenje okužb spodnjih sečil *(6)*.

Izbruhi okužb z VRE so hudo breme za bolnišnice in zahtevajo številne ukrepe. Med drugim je težava v tem, da so enterokoki del normalne črevesne flore (rezervoar), v okolju pa dolgo preživijo *(39)*. VRE so v Sloveniji redki. Prvi invazivni izolati VRE vrste *E. faecium* so se pojavili leta 2006, leta 2008 so dosegli vrh (13 % vseh prvih invazivnih izolatov *E. faecium*), nato se je pogostost zmanjševala in leta 2011 invazivnih izolatov VRE po podatkih mreže EARSS/EARS-Net Slovenija ni bilo *(2)*.

Skratka, večkratno odporni enterokoki so relativno redka, a zaradi izjemno omejenih možnosti zdravljenja in trdovratnosti izbruhov potencialno huda grožnja *(1, 39, 40)*.

LITERATURA

1. Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. J Infect. 2009; 59 Suppl: S4-16.
2. Kolman J, Müller-Premru M, Korošec A, et al. Podatki mreže EARS-Net Slovenija. In: Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al, eds. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2011 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2011; 83-90. [citirano 2013 Sep 25] Dosegljivo na: http://www.ivz.si/gradiva_nalezljive_bolezni?pi=5&_5_Filename=6179.pdf&_5_MediaId=6179&_5_AutoResize=false&pl=105-5.3
3. Štrumbelj I, Berce I, Četnik - Žohar T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2012 [internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ), 2013 [citirano 2013 Sep 19] Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/
4. Čižman M, Beović B, Seme K, et al. Macrolide resistance rates in respiratory pathogens in Slovenia following reduced macrolide use. Int J Antimicrob Agents. 2006; 28: 537-42.
5. Bassetti M, Mantero E, Gatti G, et al. *Streptococcus pyogenes*, erythromycin resistance in Italy. Emerg Infect Di.s 1999; 5: 302-3.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. [internet] [citirano 2013 Sep 19] Dosegljivo na: http://www.eucast.org
7. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2. dopolnjena izdaja. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
8. Moellering RC Jr. MRSA: the first half century. J Antimicrob Chemother. 2012; 67: 4-11.
9. Gould IM, David MZ, Esposito S, et al. New insights into meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39: 96-104.

10. Trampuž A, Pikelj F. Na meticilin odporen *Staphylococcus aureus* (MRSA): Ali smo zamudili priložnost za zajezitev epidemije? Med Razgl. 2001; 40: Suppl 2: 19-20.
11. Kolman J, Gubina M, Slovenska skupina za EARSS. Sodelovanje Slovenije v projektu EARSS. Med Razgl. 2006; 45: Suppl 2: 3-10.
12. Chua K, Laurent F, Coombs G, et al. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA - its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. Clin Infect Dis. 201; 52: 99-114.
13. Otter JA, French GL. Community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the case for a genotypic definition. J Hosp Infect. 2012; 81: 143-8.
14. Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Lancet Infect Dis. 2010; 10: 227-39.
15. Rolo J, Miragaia M, Turlej-Rogacka A, et al. High Genetic Diversity among Community-Associated *Staphylococcus aureus* in Europe: Results from a Multicenter Study. PLoS ONE 2012; 7(4): e34768. [citirano 2013 Sep 19] Dosegljivo na: http://www.plosone.org/
16. Müller-Premru M, Strommenger B, Alikadic N, et al. New strains of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with Panton-Valentine leukocidin causing an outbreak of severe soft tissue infection in a football team. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24: 848-50.
17. Grmek Košnik I, Kraigher A, Hočevar-Grom A, et al. Monitoring CA-MRSA infections in Slovenia. Euro Surveill [internet]. 2005; 10(37). doi:pii=2793. [citirano 2013 Sep 19] Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2793
18. Bremec M, Gubina M. Zunajbolnišnični proti meticilinu odporni sevi *Staphylococcus aureus*. Zdrav Vestn. 2007; 76: 251-5.
19. Grmek-Košnik I, Dermota U, Ribič H, et al. Analysis of Slovenian MRSA strains with susceptibility patterns suggestive of CA-MRSA. Wien Klin Wochenschr. 2009; 121: 552-7.
20. Dermota U, Grmek-Košnik I, Ravnik M et al. First report of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a Slovenian hospital. J Hosp Infect. 201; 79: 271-2.
21. Aschbacher R, Pichon B, Spoladore G, et al. High clonal heterogeneity of Panton-Valentine leukocidin-positive meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from skin and soft-tissue infections in the Province of Bolzano, Northern Italy. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39: 522-5.
22. Schmid D, Simons E, Ruppitsch W, et al. Limited value of routine spa typing: a cross-sectional study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-positive patients in an Austrian hospital. Am J Infect Control. 2013; 41: 617-24.
23. Otter JA, Herdman MT, Williams B, et al. Low prevalence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at hospital admission: implications for risk-factor-based vs universal screening. J Hosp Infect. 2013; 83: 114-21.
24. Fluit AC. Livestock-associated *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2012; 18(8): 735-44.
25. Zdovc I, Golob M, Seme K, et al. Odpornost proti protimikrobnim zdravilom pri bakterijah, izoliranih iz živali in živil. Med Razgl. 2012; 51: Suppl 6: 77-85.
26. Cuny C, Köck R, Witte W. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. Int J Med Microbiol. 2013; 303: 331-7.
27. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, et al. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2011; 11: 595-603.
28. Petersen A, Stegger M, Heltberg O, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel mecC gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. Clin Microbiol Infect. 2013; 19: E16-22.
29. Valsesia G, Rossi M, Bertschy S et al. Emergence of SCCmec type IV and SCCmec type V methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the Panton-Valentine leukocidin genes in a large academic teaching hospital in central Switzerland: external invaders or persisting circulators? J Clin Microbiol. 2010; 48: 720-7.
30. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. Clin Infect Dis. 2006; 42: 647-56.
31. Cookson BD, Robinson DA, Monk AB, et al. Evaluation of molecular typing methods in characterizing a European collection of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: the HARMONY collection. J Clin Microbiol. 2007; 45: 1830-7.
32. Cvitković Špik V, Grmek Košnik I, Lorenčič Robnik S, et al. Genetska opredelitev za meticilin občutljivih in proti meticilinu odpornih sevov *Staphylococcus aureus*, izoliranih iz hemokultur v slovenskih bolnišnicah, s tipizacijo SPA. Zdrav Var. 2009; 48: 78-84.

33. Kotnik Kevorkijan B, Klasinc M, Lorenčič Robnik S, et al. Diversity of spa types among MRSA isolates from Maribor University Hospital. Zdrav Vestn. 2009; 78: 119-22.
34. Giske C, Cantón R, Stefani S, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance; July 2013. [internet] [citirano 2013 Sep 19] Dosegljivo na: http://www.eucast.org
35. van Hal SJ, Barbagiannakos T, Jones M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vancomycin susceptibility testing: methodology correlations, temporal trends and clonal patterns. J Antimicrob Chemother. 2011; 66: 2284-7.
36. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis. 2011; 52: 285-92.
37. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, et al. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. The Lancet. 2013; 382 (9888): 205.
38. Lejko-Zupanc T, Kolman J, Kirbiš J, et al. Okužba z MRSA z zmanjšano občutljivostjo za glikopeptide - prikaz primera. In: Lužnik-Bufon T, Gubina, M eds. Bolnišnične okužbe 2003 : zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije, Slovensko zdravniško društvo, 2003; 145-151.
39. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Euro Surveill [internet]. 2008 Nov 20;13 (47). [citirano 2013 Sep 19] Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=19046
40. Ribič H, Grmek-Košnik I, Kramar Z, et al. Naše izkušnje s proti vankomicinu odpornim enterokokom v splošni bolnišnici Jesenice. Zdrav Vestn. 2007; 76: 701-7.

Tina Triglav[1], Mateja Pirš[2], Janez Tomažič[3], Tatjana Remec[4], Tatjana Harlander[5], Petra Vovko[6], Romina Kofol[7], Benica Žnidaršič[8], Marija Al Nawas[9], Tanja Štraus[10], Ingrid Jaklič[11], Mateja Logar[12], Tatjana Lejko Zupanc[13]

Izbruha proti vankomicinu odpornega *Enterococcus faecium* v letu 2012

Two Outbreaks of Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium in 2012

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Enterococcus faecium*, odpornost proti vankomicinu, bolnišnični izbruh

V prispevku opisujemo sočasna, nepovezana izbruha proti vankomicinu odpornega *Enterococcus faecium* (*E. faecium* - VRE) v dveh slovenskih bolnišnicah v letu 2012. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana je izbruh, ki se je pričel oktobra 2012, prizadel predvsem Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja. Odkritih je bilo skupno 34 bolnikov. Pri 29 bolnikih je bil *E. faecium* - VRE odkrit samo v nadzornih kužninah, pri dveh v kliničnih, pri treh bolnikih pa najprej v nadzornih, nato še v kliničnih. Invazivnih izolatov niso zasledili. Pri vseh bolnikih je bila dokazana prisotnost gena vanA. V splošni bolnišnici Novo mesto je do izbruha *E. faecium* - VRE prišlo v času od 12. decembra 2012 do 2. februarja 2013. Odkritih je bilo 35 koloniziranih bolnikov. Klinično izraženih okužb niso ugotavljali. Pri vseh bolnikih z *E. faecium* - VRE je bila dokazana prisotnost gena vanB. V obeh bolnišnicah je bil izbruh odkrit pozno. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana so zaradi zmanjšanega obsega presejalnega testiranja za nosilstvo VRE prve bolnike zajeli naključno. V Splošni bolnišnici Novo mesto so imeli navodila za obvladovanje VRE, vendar je bila do izbruha rizična skupina za presejalne teste na VRE ozko določena

[1] Asist. Tina Triglav, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; tina.triglav@mf.uni-lj.si

[2] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Izr. prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[4] Tatjana Remec, dr. med., Infekcijski oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

[5] Tatjana Harlander, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

[6] Petra Vovko, univ. dipl. mikrobiol., Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

[7] Romina Kofol, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[8] Benica Žnidaršič, dipl. m. s., Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[9] Marija Al Nawas, dipl. m. s., Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[10] Tanja Štraus, dipl. san. ing., mag. manag., Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[11] Ingrid Jaklič, dipl. san. ing., Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

[12] Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[13] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

in bolniki, pri katerih je bila ugotovljena prisotnost *E. faecium* - VRE, niso spadali vanjo. S takojšnjim aktivnim ukrepanjem sta obe bolnišnici uspeli obvladati izbruha *E. faecium* - VRE. Uvedene so bile delavnice higiene rok za zaposlene, zgodnje in aktivno iskanje koloniziranih bolnikov, dosledno izvajanje ukrepov kontaktne izolacije in razkuževanje površin, opreme in pripomočkov, ki so prišli v stik s koloniziranimi bolniki.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Enterococcus faecium*, vankomycin resistance, hospital outbreak.

We describe two simultaneous, unrelated outbreaks of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (*E. faecium* - VRE) in two Slovenian hospitals in 2012. The first outbreak, which began in October 2012 at the University Clinical Centre Ljubljana, mainly affected the Infectious Diseases Clinic. A total of 34 patients were found. *E. faecium* - VRE was detected in surveillance specimens in 29 patients. In two patients, it was detected in clinical specimens and in three firstly in surveillance and later in clinical specimens. Invasive isolates were not detected. In all isolates vanA gene was confirmed. In the Novo mesto General Hospital, the outbreak of *E. faecium* - VRE occurred from 12 December 2012 to 2 February 2013. 35 colonized patients were identified. Clinicaly overt VRE infections have not been established. VanB gene was confirmed in all *E. faecium* - VRE isolates. In both hospitals, the outbreaks were detected late. In the University Clinical Centre Ljubljana, this was due to reduced levels of screening for VRE colonization; therefore first isolates were detected by chance. There were guidelines for VRE colonization control in the Novo mesto General Hospital prior to the outbreak, but the risk group for screening tests was too narrowly defined. Therefore, many patients later diagnosed with VRE were not detected earlier. With immediate active approach, both hospitals managed to cope with outbreaks. Hand hygiene workshops for employees were started, together with early and active search for colonized patients, strict implementation of contact isolation procedures and disinfection of surfaces, and devices that have come into contact with colonized patients.

UVOD

Enterokoki so del normalne flore prebavil, mogoče jih je najti tudi na površini kože, v ustni votlini in sečilih ter spolovilih. Čeprav poznamo veliko vrst enterokokov, sta klinično najpomembnejša *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium*, ki povzročata več kot 90 % enterokoknih okužb pri ljudeh. Že dolgo so enterokoki znani kot povzročitelji okužb sečil in ran, bakterijskega endokarditisa, sepse in katetrskih okužb. V zadnjem času pa so vedno bolj pomembni bolnišnični patogeni *(1, 2)*.

Zdravljenje enterokoknih okužb je težavno zaradi njihove naravne odpornosti proti številnim antibiotikom, ki jih sicer uporabljamo za zdravljenje okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Enterokoki so naravno odporni predvsem proti dvema skupinama antibiotikov, in sicer aminoglikozidom (v nižjih koncentracijah) ter betalaktamom, poleg teh pa še proti linkozamidom (klindamicin) in trimetoprim/sulfametoksazolu. Naravna odpornost je eden glavnih dejavnikov prilagoditve in preživetja enterokokov v bolnišničnem okolju. Še pomembneje je, da imajo zmožnost pridobivanja odpornosti na vse trenutno obstoječe antibiotike, bodisi z mutacijami ali s sprejemanjem tujega genetskega materiala prek prenosa plazmidov in transpozonov *(3)*. Zaradi dovzetnosti za vnos genskih informacij je bila pri izolatih enterokokov

opisana odpornost oziroma naraščanje odpornosti proti kloramfenikolu, tetraciklinom, makrolidom, linkozamidom, aminoglikozidom, betalaktamom, glikopeptidom, kinolonom in tudi novejšim antibiotikom, kot so linezolid, daptomicin in kvinupristin-dalfopristin *(2)*.

Odpornost proti vankomicinu močno omeji možnosti zdravljenja enterokoknih okužb. Ločimo naravno (intrinzično) in pridobljeno obliko odpornosti proti vankomicinu (angl. *vancomycin-resistant enterococci*, VRE). Nekateri enterokoki so naravno odporni proti vankomicinu (*E. casseliflavus* in *E. gallinarum*), odpornost pogojuje gen vanC in se kaže kot nizka stopnja odpornosti proti vankomicinu (minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) 2–32 µg/ml) *(2)*. Pridobljena odpornost proti vankomicinu (VRE v ožjem pomenu) se pojavlja predvsem pri *E. faecium* in *E. faecalis*; pogojujeta jo gena vanA ali vanB. Prisotnost gena vanA se izraža kot visoka stopnja odpornosti proti vankomicinu (MIK ≥ 64 µg/ml) in teikoplaninu (MIK ≥ 16 µg/ml), prisotnost gena vanB pa se izraža kot srednja do visoka stopnja odpornosti proti vankomicinu (MIK ≥8 µg/ml), običajno brez odpornosti proti teikoplaninu *(2, 3)*. Gen vanA najdemo pogosteje pri *E. faecium*, vanB pa pri *E. faecium* in *E. faecalis*. Gena vanA in vanB se posredujeta preko na novo pridobljenih genskih elementov, transpozonov ali plazmidov, zato se lahko prenašata med različnimi vrstami enterokokov in tudi na nekatere ostale po Gramu pozitivne bakterije *(4)*. Posebno skrb predstavlja možen prenos genov van na proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *meticillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), kar bi zožalo terapevtske možnosti tudi pri tem pomembnem povzročitelju bolnišničnih okužb, vendar gre za izjemno redek pojav *(5)*.

O osamitvi VRE so prvič poročali že leta 1988, ko so Uttley in sodelavci odkrili prve izolate proti vankomicinu odpornih *E. faecalis* in *E. faecium* v Angliji *(6, 7)*. Kmalu po odkritju prvih izolatov VRE so se pričeli pojavljati novi dokumentirani primeri v Veliki Britaniji in Franciji ter na vzhodu Združenih držav Amerike. Sledila je izjemno hitra širitev VRE po svetu, dandanes pa se z njimi srečujemo v bolnišnicah večine držav *(8, 9)*. VRE predstavlja približno 30 % enterokoknih okužb, pri čemer večino izolatov predstavlja *E. faecium* (> 90 %) *(10)*.

VRE se navadno nahaja v črevesju koloniziranih bolnikov. Ker lahko enterokoki tudi do štiri mesece preživijo v bolnišničnem okolju, se zlahka prenašajo preko onesnaženih instrumentov in drugih neživih površin, najpogosteje pa se prenašajo preko rok zdravstvenih delavcev *(11, 12)*. Po kolonizaciji z VRE obstaja večje tveganje za razvoj kasnejše okužbe z enakim sevom *(13)* Okužbe z VRE imajo v primerjavi z okužbami z za vankomicin občutljivimi sevi večjo smrtnost in privedejo do daljšega zdravljenja v bolnišnici z večjimi stroški *(14)*. Dejavniki tveganja za kolonizacijo in okužbo z VRE so: dolgotrajno bolnišnično zdravljenje, stik z VRE-pozitivnim bolnikom, sprejem v sobo, kjer je bil pred tem VRE-pozitiven bolnik, osebje, ki ni posebej usposobljeno za zdravstveno nego VRE-pozitivnih, abdominalna in torakalna kirurgija, imunosupresija pri bolniku, težje osnovne in kronične bolezni, intenzivna terapija, antibiotično zdravljenje - zlasti z vankomicinom in s širokospektralnimi antibiotiki, invazivni posegi, prisotnost katetrov in drenov *(15)*. Pri nekaterih bolnikih, koloniziranih z VRE, obstaja večja verjetnost prenosa na bolnišnično okolje oziroma površine ali na roke zdravstvenih delavcev. To so bolniki z drisko ali s fekalno inkontinenco, enterostomo, bolniki z ranami, kateterizirani bolniki z VRE-kolonizacijo sečil, urinsko inkontinenco ter bolniki, ki ne morejo skrbeti za osebno higieno *(15)*.

Za preprečevanje prenosa VRE v bolnišničnem okolju mora osebje upoštevati strožje higienske postopke, zlasti dosledno razkuževanje rok in uporabo osebnih zaščitnih sredstev. Potrebno je izobraževanje osebja, aktivno iskanje nosilcev VRE z nadzornimi kužninami, intenzivnejše čiščenje in razkuževanje površin, pripomočkov in opreme, osamitev ali kohortiranje nosilcev in okuženih bolnikov, strožja pravila predpisovanja glikopeptidnih in drugih antibiotikov ter obveščanje ustanov ob premestitvah koloniziranih ali okuženih bolnikov. Pravilo lahko le z velikimi napori zamejimo razširjeni sev VRE in preprečimo prehod v endemično stanje.

Po podatkih Evropske mreže za spremljanje odpornosti nekaterih invazivnih bakterij (angl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, EARS-Net) so se invazivni izolati *E. faecium* - VRE v Sloveniji pojavili leta 2006 (6,0 %) in dosegli vrh leta 2008 (13,2 %). S poostrenimi ukrepi bolnišnične higiene, zlasti z aktivnim iskanjem koloniziranih in z omejitvami predpisovanja nekaterih antibiotikov, smo uspeli zamejiti izbruh, tako da je v naslednjih letih delež VRE v hemokulturah stalno upadal in leta 2010 znašal 1,7 %, v letu 2011 pa 0 %. *E. faecalis* - VRE v hemokulturah po podatkih EARS-Net v Sloveniji nismo zaznali *(8)*. Sporadične izolate *E. faecium* - VRE smo sicer opažali tako v kliničnih kot tudi v nadzornih kužninah. Tako po podatkih, ki jih je zbrala Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila, v letu 2011 proti vankomicinu odpornih izolatov med prvimi izolati *E. faecalis* iz vseh kliničnih kužnin v Sloveniji nismo opažali, v letu 2012 pa jih je bilo 0,06 %. Delež *E. faecium* - VRE med prvimi izolati *E. faecium* iz vseh kliničnih kužnin v Sloveniji je v letu 2011 znašal 1 %, v letu 2012 pa 0,8 % *(16, 17)*. V letu 2012 smo opazili dva, po nam dostopnih podatkih nepovezana izbruha, ki sta prizadela dve bolnišnici. V prispevku bomo prikazali podatke o izbruhih *E. faecium* - VRE v osrednjeslovenski in jugovzhodni regiji.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA

Presejalno testiranje na VRE v kliničnih kužninah

Uporabili smo vankomicin presejalno ploščo. Koncentracija vankomicina v gojišču BHI (angl. *brain heart infusion*) znaša 6 µg/ml. 24 ur po inokulaciji bakterij na BHI-agar smo preverili rast bakterij. Le-ta kaže na odpornost seva proti vankomicinu.

Testiranje občutljivosti za antibiotike

Občutljivost izolatov za antibiotike smo določili z metodo difuzije v agarju z diski po CLSI/NCCLS (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute/National Committee for Clinical Laboratory Standards*) *(18)*. MIK za vankomicin in teikoplanin smo določili z gradient-difuzijsko metodo (IMI: Etest, bioMérieux, Marcy-l›Étoile, Francija. ZZV NM: M.I.C. Evaluator, Oxoid, Basingstoke, Velika Britanija).

Ugotavljanje kolonizacije z VRE

Vzorce nadzornih kužnin smo nacepili na kromogeno gojišče ChromID VRE-agar (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francija), ki vsebuje 6 mg/L vankomicina, in inkubirali preko noči pri 35 °C. Po 18-urni inkubaciji je na kromogenem gojišču možna preliminarna identifikacija glede na barvo poraslih kolonij, dokončno identifikacijo smo na IMI izvedli z metodo masne spektrometrije MALDI-TOF MS (angl. *matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry*) (Bruker MALDI Biotyper, Bruker Daltonics, Bremen, Nemčija), na ZZV NM pa z BBL Crystal Gram-Positive ID (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, ZDA).

Dokaz genov vanA in vanB

Detekcijo genov vanA in vanB smo na IMI izvedli z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), po že opisani metodi *(19)*.

Genotipizacija – gelska elektroforeza v pulzirajočem električnem polju

Pri izbranih izolatih obeh izbruhov smo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo preverili sorodnost izolatov z makrorestrikcijsko analizo kromosomske DNK z gelsko elektroforezo v pulzirajočem električnem polju (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE) z uporabo restrikcijskega encima SmaI. Rezultate smo analizirali s programsko opremo BioNumerics 7 (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgija).

Ugotavljanje kontaminacije površin z VRE na Zavodu za zdravstveno varstvo Novo mesto

Brise neživih površin in rok osebja smo nacepili na agar z žolčnimi solmi, eskulinom, azidom (angl. *bile esculin agar*, BEA), na BHI-bujon (ki smo ga po prekonočni inkubaciji precepili na BEA) in gojišče za štetje števila bakterij.

IZBRUH PROTI VANKOMICINU ODPORNEGA *ENTEROCOCCUS FAECIUM* V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

Opis bolnišnice in obravnavanih oddelkov

Univerzitetni klinični center Ljubljana (UKCL) je javni zdravstveni zavod, ki opravlja zdravstveno dejavnost na sekundarni in terciarni ravni ter izobraževalno in raziskovalno dejavnost. Je največja zdravstvena ustanova v Sloveniji z več kot 6.000 zaposlenimi in več kot 2.000 bolniškimi posteljami.

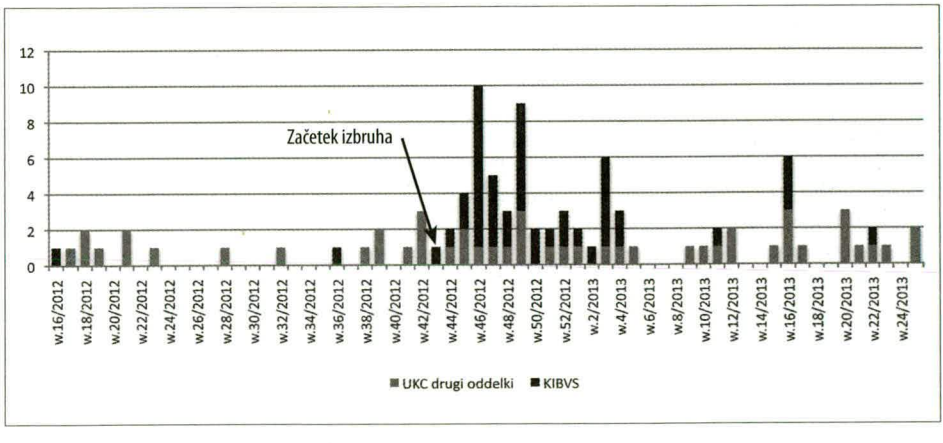
Do izbruha je prišlo na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja (KIBVS).

Bolniki

Analizirali smo podatke o bolnikih, ki so bili zdravljeni v UKCL v letih 2012 in 2013, pri katerih smo osamili *E. faecium* - VRE. Skupno je bilo v času med januarjem 2011 in junijem 2013 odkritih 67 bolnikov z *E. faecium* - VRE, ki so bili bolnišnično zdravljeni na več oddelkih UKCL. Izbruh *E. faecium* - VRE, ki se je pričel oktobra 2012, je prizadel predvsem KIBVS (slika 1). Natančneje smo obdelali podatke in izolate teh bolnikov.

Odkritje in potek izbruha na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja

Na KIBVS je bil *E. faecium* - VRE v obdobju od januarja 2012 do junija 2013 odkrit pri skupno 36 bolnikih, v času izbruha, torej od oktobra 2012, pa pri 34. Pri večini bolnikov (85,3 %) smo ga odkrili samo v nadzornih kužninah. Pri dveh bolnikih je bil izoliran samo iz kliničnih kužnin, od tega pri enem iz urina (2,9 %) in pri enem iz spodnjih dihal (2,9 %). Pri treh bolnikih (8,8 %) so bile najprej pozitivne nadzorne kužnine, kasneje pa smo ga osamili tudi iz kliničnih kužnin, in sicer rane ali urina. Invazivnih izolatov *E. faecium* - VRE nismo zasledili.



Slika 1. *Število bolnikov s proti vankomicinu odporneim Enterococcus faecium na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja ter ostalih oddelkih Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v letu 2012 in 2013 po tednih. KIBVS – Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC – Univerzitetni klinični center.*

Po letu 2009 v UKCL nismo imeli večje pojavnosti VRE. V letu 2011 je bilo število novo odkritih bolnikov, koloniziranih z VRE, tako majhno, da smo junija 2012 prenehali s presejalnim testiranjem na VRE. Testiranje so opravljali le še na Kliničnem oddelku (KO) za hematologijo.

Pred izbruhom *E. faecium* - VRE sta bila v letu 2012 bolnišnično zdravljena dva bolnika sta bila na KIBVS z *E. faecium* - VRE, izoliranim iz klinične kužnine (16. in 36. teden leta 2012). V 43. tednu je bila na KIBVS sprejeta bolnica, pri kateri smo v Laboratoriju za bakteriološko diagnostiko črevesnih infekcij Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) na kromogenem gojišču za ESBL (angl. *extended-spectrum beta-lactamase*) izolirali *E. faecium* - VRE. V 44. tednu je bil v bolnišnico sprejet bolnik, pri katerem je iz ob sprejemu odvzete nadzorne kužnine porasel *E. faecium* - VRE. V 45. tednu je bil dodatno odkrit bolnik, koloniziran z *E. faecium* - VRE šest dni po sprejemu, *E. faecium* - VRE na kromogenem gojišču za ESBL. V 46. tednu smo pri osmih bolnikih na novo odkrili *E. faecium* - VRE iz nadzornih kužnin, do konca leta je bil odkrit še pri 11 bolnikih, od tega pri štirih na kromogenem gojišču za ESBL. Prehodno se je število novo odkritih primerov zmanjšalo, ponovno pa smo nove primere *E. faecium* - VRE opazili v drugi polovici januarja, in sicer 6 novih bolnikov, od tega je pri dveh porasel na kromogenem gojišču za ESBL (slika 1).

Na KIBVS je bilo v času izbruha odkritih 34 bolnikov z *E. faecium* - VRE. 13 bolnikov je bilo pred sprejemom na KIBVS predhodno bolnišnično zdravljenih na drugih oddelkih UKCL. Na KIBVS je bilo na novo odkritih 28 (82 %) koloniziranih bolnikov, od tega 19 po več kot 48 urah po sprejemu, kar nakazuje na kolonizacijo, pridobljeno na kliniki, in 9 po manj kot 48 urah, kar nakazuje na možnost predhodne kolonizacije. Izmed devetih bolnikov, pri katerih je mogoča predhodna kolonizacija, štirje niso bili predhodno v bolnišnici, ostalih pet pa je bilo na KIBVS premeščenih z različnih oddelkov znotraj UKCL, in sicer dva iz KO za kirurške okužbe ter po en bolnik iz KO za pljučne bolezni in alergije, KO za travmatologijo in KO za nevrokirurgijo. Trije kolonizirani bolniki so bili po predhodnem zdravljenju na KIBVS odkriti kasneje na drugih oddelkih UKCL.

Pri vseh bolnikih na KIBVS, pri katerih smo med izbruhom osamili *E. faecium* - VRE, smo dokazali prisotnost gena vanA. Minimalna inhibitorna koncentracija za vankomicin je bila nad 256 µg/ml, za teikoplanin pa od 16 do 256 µg/ml.

Ukrepi v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana

Za zamejitev izbruha smo izvedli številne ukrepe, ki so sicer del postopkov, predvidenih po navodilih UKCL ob pojavu odpornih bakterij. Bolniki z *E. faecium* - VRE so bili kohortno izolirani. Na vseh prizadetih oddelkih je Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb (SPOBO) opravila epidemiološko oceno stanja in interni strokovni nadzor nad izvajanjem izolacijskih ukrepov, postopkov zdravstvene nege in nad doslednostjo izvajanja higiene rok. Ocenjevali smo ustreznost čiščenja bolnikove okolice, doslednost izolacijskih ukrepov in/ali uvedbo kohortne izolacije, doslednost in pravilnost uporabe osebnih zaščitnih varovalnih sredstev in doslednost obveščanja oddelkov, kamor so bili bolniki premeščeni. Uveden je bil ukrep aktivnega iskanja dodatno koloniziranih bolnikov, zlasti pri tistih, ki so bili v stiku s koloniziranimi bolniki. Testiranje smo ponavljali v tedenskih razmakih. Izvedeno je bilo generalno čiščenje oddelkov. Za zdravstvene delavce smo odredili dodatno izobraževanje in delavnice higiene rok, ki se ga je udeležilo veliko število zaposlenih.

IZBRUH PROTI VANKOMICINU ODPORNEGA *ENTEROCOCCUS FAECIUM* V SPLOŠNI BOLNIŠNICI NOVO MESTO

Opis bolnišnice in prizadetih oddelkov

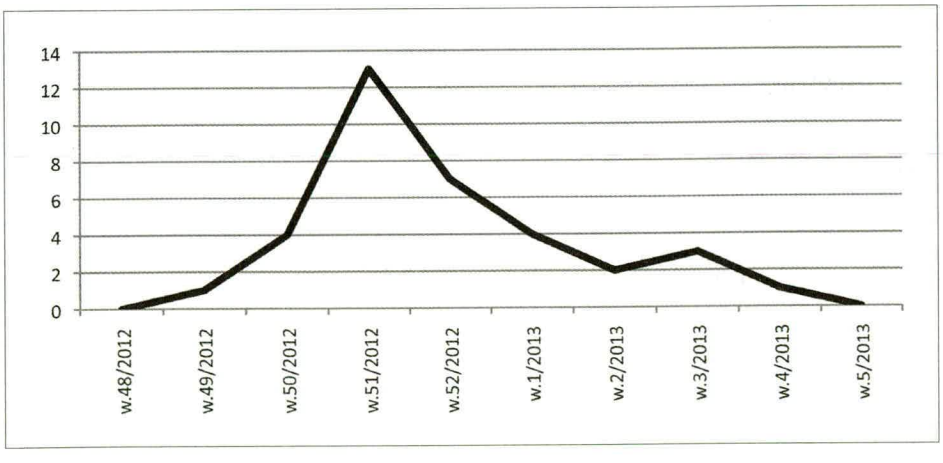
Splošna bolnišnica (SB) Novo mesto je regionalna bolnišnica s 380 posteljami. Izbruh okužb z *E. faecium* - VRE je potekal na oddelku s 129 posteljami, vključno z osmimi

posteljami v enoti za intenzivno terapijo. Analizirali smo podatke o bolnikih, ki so bili zdravljeni v SB Novo mesto od decembra 2012 do februarja 2013, pri katerih smo osamili *E. faecium* - VRE iz kliničnih ali nadzornih kužnin.

Odkritje in potek izbruha

Prvi odkriti primer prisotnosti *E. faecium* - VRE je bil ugotovljen v brisu operativne rane na trebuhu pri bolnici, zdravljeni v enoti za intenzivno terapijo kirurškega oddelka (EIT), ki je bila v bolnišnici 44 dni in je bila v tem času zdravljena s številnimi antibiotiki, med drugim tudi z vankomicinom. Kužnina je bila odvzeta 7. 12. 2012. *E. faecium* - VRE smo skoraj istočasno osamili iz urina (iz stalnega urinskega katetra) pri drugi bolnici v isti enoti. Antibiograma izolatov sta bila identična, zato sta bili obveščeni komisija za obvladovanje bolnišničnih okužb in pristojna epidemiološka služba. Po prejemu izvida smo na oddelkih začeli z aktivnostmi za oceno stanja in s preprečevanjem nadaljnjega širjenja *E. faecium* - VRE. Odvzeli smo nadzorne kužnine pri sočasno zdravljenih bolnikih v EIT in osebje opozorili na pomembnost pravilnega izvajanja ukrepov, standardov in kontaktne izolacije. Glede na to, da so bili nekateri bolniki v tem času že premeščeni na druge odseke kirurškega oddelka, smo naredili zapis gibanja bolnikov in vsem, ki so bili v verjetnem stiku z bolniki, koloniziranimi z *E. faecium* - VRE, odvzeli nadzorne kužnine. 14. 12. 2012 smo prejeli prve izvide nadzornih kužnin in odkrili prisotnost *E. faecium* - VRE še pri treh bolnikih, zdravljenih v EIT. V času epidemije je bilo od 12. decembra 2012 do 2. februarja 2013 ugotovljenih 35 bolnikov s prisotnostjo *E. faecium* - VRE (slika 2). Okužb nismo ugotovili. Vseh kontroliranih bolnikov v času epidemije je bilo 248.

Bolniki so bili sprva kontrolirani na kirurških odsekih, v januarju pa tudi že ambulantno in na ostalih nekirurških oddelkih bolnišnice. Bolniki so bili odkriti na vseh kirurških odsekih, en bolnik pa na revmato-hematološkem odseku internega oddelka. Le-ta je bil v času bolnišničnega zdravljenja zaradi septičnega artritisa večkrat obravnavan na kirurškem oddelku. V tednu od 28. 01. do 03. 02. 2013 novih bolnikov, koloniziranih z VRE, nismo več odkrili. Pri vseh bolnikih z *E. faecium* - VRE smo dokazali gen vanB. Z genotipizacijo izbranih izolatov smo ugotovili, da sta prevladovala dva različna PFGE-klona. Z opravljenimi testi nismo dokazali morebitnega prenosa *E. faecium* - VRE z genom vanB med jugovzhodno in osrednjeslovensko regijo, kjer so v istem obdobju tudi opažali sporadične izolate *E. faecium* - VRE z genom vanB.



Slika 2. *Število bolnikov s proti vankomicinu odpornim Enterococcus faecium, zdravljenih v Splošni bolnišnici Novo mesto po tednih v času izbruha.*

Ukrepi v Splošni bolnišnici Novo mesto

Od 15. decembra 2012 smo imeli redne dnevne sestanke delovne skupine, imenovane za obvladovanje epidemije, ki so jo sestavljali vodstvo kirurškega oddelka, zdravnik za obvladovanje bolnišničnih okužb (ZOBO), higienik, epidemiolog, mikrobiolog in vodja Službe za čiščenje. Na sestankih smo dnevno ocenili epidemiološko stanje na vseh odsekih kirurškega oddelka in v ostali bolnišnici, razporeditev koloniziranih bolnikov, razporeditev osebja, izvajanje operativnega programa in obveščanje širše javnosti in ostalih oddelkov bolnišnice. Izvajali smo kontaktno izolacijo bolnikov, koloniziranih z *E. faecium* - VRE, bodisi kohortno bodisi v enoposteljnih sobah, ter jemali nadzorne kužnine (bris rektuma, vzorec blata) pri kontaktih in možnih kontaktih tako v EIT kot ostalih odsekih kirurškega oddelka in ostalih oddelkih bolnišnice, če je bolnik spadal v rizično skupino. Izvedli smo izobraževanje in delavnice o higieni rok, izvajali kontaktno in standardno izolacijo, kontrolo površin in rok na snažnost. Spremenili smo organizacijo dela, sprva s popolno ukinitvijo kirurškega programa, potem s prilagajanjem operativnega programa. Diagnoza prisotnosti VRE je bila v računalniškem sistemu označena kot kritična. Redno smo obveščali vse oddelke o poteku epidemije in sprejetih ukrepih. 4. 1. 2013 smo imeli izredni pregled zdravstvene inšpekcije.

RAZPRAVA

Univerzitetni klinični center Ljubljana

V osrednjeslovenski regiji smo v letih 2010 in 2011 odkrili le pet oziroma osem bolnikov, zato se je SPOBO junija 2012 odločil za zmanjšanje obsega presejalnega testiranja za nosilstvo VRE, redno presejalno testiranje se je izvajalo le na KO za hematologijo. Prve bolnike smo tako naključno odkrili ob presejalnem testiranju na ESBL s kultivacijo brisov na kromogenem gojišču za ESBL, ki poleg cefpodoksima vsebuje tudi različne antibiotike, ki zavirajo rast po Gramu pozitivnih bakterij. Natančna sestava ni znana, znano pa je, da na gojišču lahko porastejo enterokoki z visokim MIK za vankomicin *(20)*. Gojišče nikakor ni primerno za rutinsko iskanje nosilstva VRE, razen v primerih, ko je odpornost proti glikopeptidnemu antibiotiku, ki se nahaja v gojišču dovolj izražena, da presega koncentracijo v kromogenem gojišču. Na tem gojišču na primer sevi, ki posedujejo gen vanB, ne bi porasli.

Z uvedenimi ukrepi nam je uspelo zamejiti širjenje *E. faecium* - VRE. Razlogi, zakaj je prišlo do tako nenadnega razsoja, niso povsem razjasnjeni. Eden izmed dejavnikov bi lahko bilo dejstvo, da je izbruh na KIBVS časovno sovpadal s pričetkom novega šolskega leta. Ker je UKCL učna bolnišnica, se študentom medicine in ostalih zdravstvenih ved v jesenskem času pričnejo praktične vaje na oddelkih. Znanje o higieni rok, ki je eden ključnih elementov za preprečevanje širjenja večkratno odpornih mikroorganizmov, je pri študentih, ki prvič vstopajo na oddelke, vprašljivo *(21, 22)*. Feather in sodelavci so v študiji o higieni rok med zdravstvenimi delavci poročali, da si je po stiku z bolnikom roke umilo le 8,5 % *(23)*.

Splošna bolnišnica Novo mesto

Od leta 2000 so imeli v Splošni bolnišnici Novo mesto dva novoodkrita primera kolonizacije z VRE, zato so bila navodila za presejalne teste na VRE glede na epidemiološko situacijo do izbruha omejena na ozko določeno rizično skupino bolnikov. Bolniki, pri katerih je bila najprej ugotovljena prisotnost *E. faecium* -VRE, niso spadali vanjo.

Ugotavljamo, da smo z uvedenimi ukrepi zajezili širjenje kolonizacije z *E. faecium* - VRE in izbruh odpravili. Od februarja 2013 dalje še vedno redno spremljamo rezultate kliničnih kužnin in nadzornih kužnin v celotni bolnišnici. Nadzorne kužnine za dokazovanje VRE jemljemo pri vseh sprejetih bolnikih, ki so bili zdravljeni na kirurškem oddelku novembra in decembra 2012, pri bolnikih, premeščenih iz drugih bolnišnic, in pri bolnikih, ki so dalj časa zdravljeni z vankomicinom. Pri načrtovanih sprejemih zaradi operativnih posegov se odvzem nadzorne kužnine opravi pred sprejemom in se bolnika glede na izvid ustrezno namesti.

Redno potekajo izobraževanja in delavnice o higieni rok, nadzori nad izvajanjem kontaktne izolacije na oddelkih ter nadzor nad zdravljenjem z vankomicinom v celotni bolnišnici.

ZAKLJUČKI

V prispevku opisujemo sočasna, nepovezana izbruha *E. faecium* - VRE v dveh slovenskih bolnišnicah iz osrednjeslovenske in jugovzhodne regije v letu 2012. Pri enem smo dokazali prisotnost gena vanA, pri drugem pa vanB.

V obeh bolnišnicah je bil izbruh odkrit pozno. V UKCL so zaradi zmanjšanega obsega presejalnega testiranja za nosilstvo VRE prve bolnike odkrili naključno. V Splošni bolnišnici Novo mesto so imeli navodila za obvladovanje VRE, vendar je bila do izbruha rizična skupina za presejalne teste na VRE zelo ozko določena, zato bolniki, pri katerih je bila ugotovljena prisotnost VRE, niso spadali vanjo.

Obvladovanje izbruha VRE zahteva takojšnje aktivno ukrepanje. Za preprečevanje širjenja VRE se priporoča odvzem nadzornih kužnin vsem bolnikom z dejavniki tveganja za kolonizacijo z VRE, torej vsem bolnikom ob sprejemu v enoto za intenzivno zdravljenje, vsem premeščenim iz bolnišnic, negovalnih in socialno-varstvenih ustanov, vsem, ki so kadarkoli v preteklosti imeli izolirane VRE, in vsem, ki prihajajo iz tujine, oziroma po presoji osebja za obvladovanje bolnišničnih okužb. Za preprečevanje širjenja je bistvenega pomena higiena rok z razkuževanjem, zgodnje odkrivanje nosilcev, ukrepi kontaktne izolacije ter razkuževanje površin, opreme in pripomočkov, ki pridejo v stik s koloniziranim bolnikom. Kot za vse večkratno odporne bakterije tudi tu velja, da je pomembna preudarna raba antibiotikov in nadzor nad njihovo porabo. Z upoštevanjem zgoraj navedenega sta obe bolnišnici uspeli obvladati izbruha *E. faecium* - VRE.

Literatura

1. Arias CA, Murray BE. Enterococcus species, Streptococcus bovis group, and Leuconostoc species. In: Mandell GL, Bennett JC, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005. p. 2643–53.
2. Martins Teixeira L, Siqueira Carvalho G, Shewmaker PL, et al. Enterococcus. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington: ASM Press; 2011. p. 422–33.
3. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant Enterococci. Clin Microbiol Rev. 2000; 13 (4): 686–707.
4. Guardabassi L, Dalsgaard A. Occurrence, structure, and mobility of Tn1546-like elements in environmental isolates of vancomycin-resistant Enterococci. Appl Environ Microbiol. 2004; 70 (2): 984–90.
5. Périchon B, Courvalin P. VanA-type vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (11): 4580–7.
6. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, et al. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet. 1988 (1): 57–8.
7. Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. N Engl J Med. 319 (3): 157–61.
8. Antimicrobial resistance interactive database [Internet]. European Centre for Disease Control and Prevention; c2006-2011 [citirano 2013 Sep 11]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.en/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
9. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? J Antimicrob Chemother. 68 (4): 731–42.
10. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007; 58 (2): 163–70.
11. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 2006; 6 (1): 130.

12. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. Int J Antimicrob Agents. 2008; 31 (2): 99–106.
13. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2007; 13 (5): 615–21.
14. Lode HM. Clinical impact of antibiotic-resistant Gram-positive pathogens. Clin Microbiol Infect. 2009; 15 (3): 212–7.
15. Infection prevention and control of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in Western Australian acute care healthcare facilities. [Internet]. Western Australia: Healthcare Associated Infection Unit (HAIU), Communicable Disease Control Directorate, Department of Health. 2010 [citirano 2013 Sep 11]. Dosegljivo na: http://www.health.wa.gov.au/CircularsNew/attachments/541.pdf
16. Štrumbelj I, Berce I, Čretnik - Žohar T, et al., eds. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2011 [Internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); c2012 [citirano 2013 Sep 11]. Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2011.pdf
17. Štrumbelj I, Berce I, Čretnik - Žohar T, et al., eds. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2012 [Internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); c2013 [citirano 2013 Sep 11]. Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/novo_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2012_final.pdf
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement. CLSI/NCCLS document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
19. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. J Clin Microbiol. 1995; 33 (1): 24–7.
20. Gazin M, Paasch F, Goossens H, et al. Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum-β-lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2012; 50 (4): 1140–6.
21. Gould D, Drey N. Student nurses' experiences of infection prevention and control during clinical placements. Am J Infect Control. 2013; 41 (9): 760–3.
22. Limper HM, Barton G, McGinty M, et al. Behavioral intention of physician trainees and medical students to practice hand hygiene. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013; 34 (10): 1102–5.
23. Feather A, Stone SP, Wessier A, et al. "Now please wash your hands": the handwashing behaviour of final MBBS candidates. J Hosp Infect. 2000; 45 (1): 62–4.

Helena Ribič[1], Lidija Ahec[2], Zdenka Kramar[3]

Izbruh proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* v Splošni bolnišnici Jesenice

Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Outbreak at the General Hospital Jesenice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*, kolonizacija s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus*, klicenosec, okužba, izbruh, razkužilo za roke

IZHODIŠČA. Čeprav se je pri okužbah krvi delež bolnikov s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) v Sloveniji v preteklem desetletju pomembno zmanjšal, se v bolnišnicah še vedno pojavljajo izbruhi okužb z resnimi posledicami. Namen prispevka je prikazati povečanje števila bolnikov z MRSA v Splošni bolnišnici Jesenice v letu 2012 in pojasniti razloge za to povečanje. METODE. V bolnišnici smo pregledali rezultate rednega mesečnega spremljanja števila bolnikov z MRSA v letu 2012, rezultate smo primerjali z obdobjem 2007–2011 in ugotavljali razloge za povečanje števila. Pregledali smo rezultate letnega spremljanja deleža bolnikov z odvzetimi nadzornimi kužninami in letno porabo razkužil za roke v celotni bolnišnici. REZULTATI. Incidenca bolnikov z bakterijo MRSA, pridobljeno v bolnišnici, je bila v letu 2012 0,15 na 100 sprejemov in je bila bistveno večja kot v letih 2007–2011. Zabeležili smo dva izbruha na dveh oddelkih in posamezne primere na različnih oddelkih. Razlog za oba izbruha in večino ostalih primerov je bila najverjetneje zamenjava razkužila za higiensko razkuževanje rok in sprememba v odmerjanju, zaradi katere so zdravstveni delavci uporabljali premajhno količino razkužila. Pomemben dejavnik pri drugem izbruhu je bila tudi neustrezna klimatska naprava. ZAKLJUČKI. Kljub upoštevanju vseh utečenih postopkov za obvladovanje MRSA je prišlo do povečanega števila primerov v bolnišnici pridobljene MRSA in s tem povezanih okužb. To nas je utrdilo v prepričanju, da je treba nadaljevati z aktivnostmi za obvladovanje MRSA v nezmanjšanem obsegu, ponovno pretehtati ukrepe, okrepiti aktivnosti na področju higiene rok in odpraviti nepravilnosti, povezane z neustrezno infrastrukturo.

ABSTRACT

KEY WORDS: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation, infection, outbreak, hand disinfectant

BACKGROUNDS. Although the rate of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia decreased significantly in Slovenia in the last decade, outbreaks of MRSA infection with serious consequences still occur in Slovenian hospitals. The aim of this article is to represent the increase of MRSA cases in the General Hospital Jesenice in 2012 and to explain the reasons for that. METHODS. We analysed the results of routine

[1] Helena Ribič, dr. med., Laboratorij za medicinsko mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice; helena.ribic@zzv-kr.si

[2] Lidija Ahec, dipl. m. s., Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

[3] Zdenka Kramar, dipl. m. s., Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

monthly monitoring of number of MRSA patients in 2012. The results were compared with the period between 2007 and 2011 and the reasons for the increase were determined. We examined the results of yearly surveillance of the rate of patients, screened for MRSA, and yearly consumption of disinfectant for hand hygiene in the hospital. RESULTS. In 2012, the incidence of patients with MRSA, acquired in the hospital, was 0.15 per 100 admitted patients. It was significantly higher compared to the years from 2007 to 2011. Two outbreaks in two departments and many single cases in different departments were detected. Most of these cases were most probably connected with a change of hand disinfectant and a different dosage of the disinfectant. In the second outbreak, another reason was an inappropriate air conditioning system. CONCLUSIONS. In spite of execution of all activities for control of MRSA, there was an increase of MRSA cases and infections. After that we were convinced that all activities to control MRSA in the hospital should be continued to the extent at least as extensive as previously. Even more: all measures should be rethought again, activities concerning hand hygiene should be strengthened, and infrastructure should be repaired.

IZHODIŠČA

Proti meticilinu odporna bakterija *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) je še vedno eden izmed najpogostejših povzročiteljev okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo *(1, 2)*. Strokovnjaki ocenjujejo, da v Evropski uniji MRSA prizadene več kot 150.000 bolnikov na leto *(1)*. Resnost in posledice okužb z MRSA so ugotavljali na primerih okužb krvi z MRSA in ugotovili večjo smrtnost v 30 dneh v primerjavi z bolniki z okužbo krvi, povzročeno s proti meticilinu občutljivo bakterijo *S. aureus (3)*.

Čeprav se je pri okužbah krvi delež bolnikov z bakterijo MRSA v Sloveniji v preteklem desetletju pomembno zmanjšal in ostaja na razmeroma zadovoljivi ravni, se občasno v bolnišnicah še vedno pojavljajo manjši ali večji izbruhi kolonizacije in okužb z resnimi posledicami *(4)*. Okužbe z MRSA predstavljajo veliko breme za bolnike, za osebje v bolnišnici in nenazadnje pomembno povečajo stroške zdravljenja *(1)*.

Namen prispevka je prikazati dva izbruha in povečanje števila bolnikov z MRSA v Splošni bolnišnici Jesenice (SBJ) v letu 2012 glede na pretekla leta in pojasniti razloge, ki so bili temu vzrok.

MATERIALI IN METODE

SBJ je regijska bolnišnica z 263 posteljami. Ima internistični, kirurški, ginekološko-porodniški, pediatrični in dnevni oddelek, oddelek za zdravstveno nego ter specialistično ambulantno dejavnost. V sklopu internističnega oddelka sta intenzivna enota in enota za hemodializo; v sklopu kirurškega oddelka je enota intenzivne terapije.

Z obvladovanjem bakterije MRSA se v bolnišnici intenzivno ukvarjamo že od leta 1997, ko smo imeli prve tri bolnike, ki so se kolonizirali v bolnišnici. Pojavnost kolonizacije in okužb z MRSA smo pričeli evidentirati leta 2003. Spremljanje in evidentiranje smo dopolnjevali, tako danes redno mesečno spremljamo število bolnikov z MRSA, ki je bila znana ob sprejemu (v bolnišnico prinesena MRSA), število bolnikov z v bolnišnici pridobljeno MRSA in skupno število bolnikov z MRSA. Letno spremljamo število bolnikov z odvzetimi nadzornimi kužninami (NK) na MRSA in porabo razkužila za roke v celotni bolnišnici. Kot kazalnik kakovosti v zdravstvu spremljamo delež bolnikov, ki so bakterijo MRSA pridobili v SBJ glede na skupno število bolnikov z MRSA *(5)*.

Pregledali smo aktivnosti, ki smo jih za obvladovanje bakterije MRSA izvajali v letu 2012. Presejanje bolnikov na MRSA smo izvajali ob sprejemu v bolnišnico v primerih, če so imeli najmanj enega izmed opredeljenih dejavnikov tveganja: premestitev iz druge bolnišnice, doma za starejše osebe ali drugega socialnega zavoda, bolnišnična oskrba v zadnjih 6 mesecih, nosilstvo ali okužba z MRSA v preteklosti, kronična rana, traheostoma, tubus, sprejem v inten-

zivno enoto (IE), stanje pred hemodializo in peritonealno dializo. NK na MRSA smo odvzeli bolnikom, ki smo jih premestili v intenzivno enoto, in tudi bolnikom, ki so bivali v bolnišnici dlje časa, NK smo jim odvzeli vsakih 21 dni. Nabor NK je vključeval bris nosu, žrela, kože ali rane. Vse bolnike z dejavniki tveganja smo ob sprejemu kontaktno izolirali. Ker se največ okužb v zdravstvu prenese z rokami zdravstvenih delavcev, smo posebno pozornost posvečali higieni rok, nadzoru ustreznosti izvajanja in izobraževanju na tem področju *(6)*.

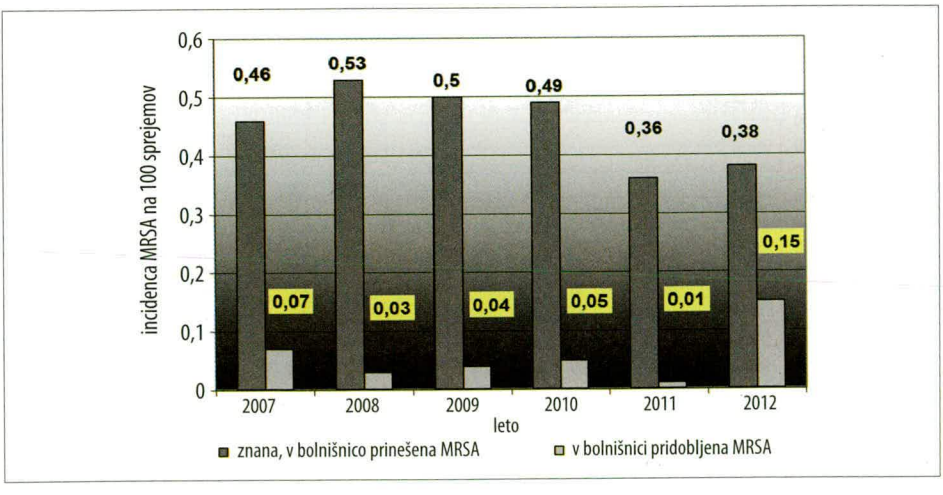
Sum na prenos MRSA smo v letu 2012 postavili v maju na internem oddelku in v juliju v IE, obakrat po odvzemu NK pri bolniku zaradi dolgotrajne oskrbe. Ob raziskovanju izbruha smo nosilstvo MRSA ugotavljali pri bolnikih, ki so imeli stik z indeks bolnikom najmanj en dan, v IE pa pri vseh bolnikih, ki so imeli stik z indeks bolnikom ne glede na čas stika. Pri obeh izbruhih smo nosilstvo MRSA ugotavljali tudi pri zaposlenih; odvzeli smo jim bris nosu, žrela in kožnih lezij na rokah.

Večino nadzornih kužnin so preiskovali v Laboratoriju za medicinsko mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Kranj z nacepitvijo na selektivno gojišče za MRSA pred obogatitvijo in po njej, del NK zaposlenih pa so preiskovali na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani z metodo pomnoževanja nukleinskih kislin v realnem času neposredno iz kužnin. Epidemiološko povezanost primerov smo ugotavljali z epidemiološkimi podatki in potrjevali s tipizacijo bakterijskih sevov z metodo gelske elektroforeze v pulzirajočem polju (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE), ki so jo izvedli v mikrobiološkem laboratoriju Univerzitetne klinike Golnik *(7)*.

Pregledali smo rezultate rednega spremljanja števila in deležev bolnikov z MRSA, ki je bila znana ob sprejemu (v bolnišnico prinesena MRSA), števila in deležev bolnikov z v bolnišnici pridobljeno MRSA od leta 2007 do 2012; rezultate letnega spremljanja deleža bolnikov z odvzetimi NK na MRSA od leta 2008 do 2012 in letno porabo razkužil za roke v celotni bolnišnici od leta 1998 do 2012.

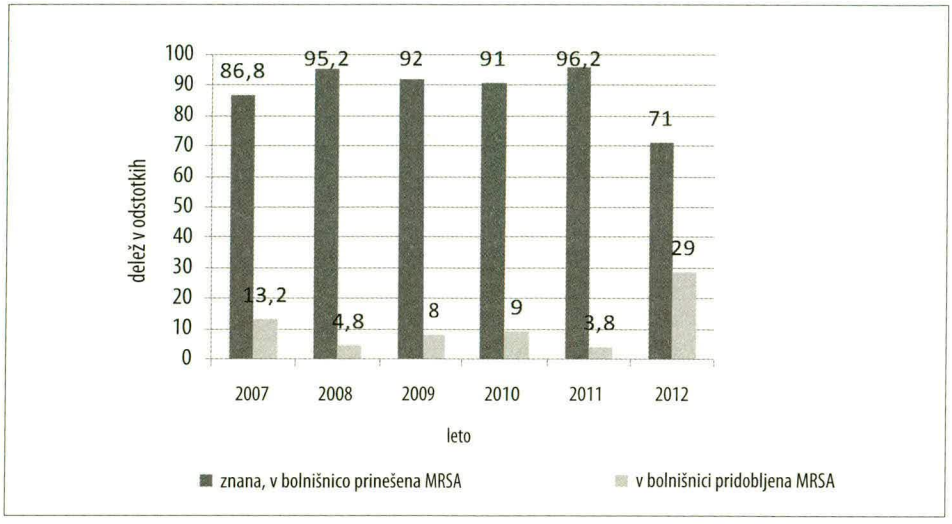
REZULTATI

Incidenca bolnikov z bakterijo MRSA, pridobljeno v SBJ, je bila od leta 2007 do 2011 med 0,01 in 0,07 na 100 sprejemov v letu, v letu 2012 pa je bila 0,15 na 100 sprejemov, kot je prikazano na sliki 1. V letu 2011 je bila bakterija MRSA prenesena v bolnišnici le pri dveh bolnikih, v letu 2012 pa pri 23. Incidenca bolnikov z MRSA ob sprejemu (znana, MRSA prinesena v SBJ) je bila v obravnavanem obdobju med 0,36 in 0,53 na 100 sprejemov v letu, v 2012 0,38 na 100 sprejemov (slika 1). Obe vrsti incidenc sta v letih od 2007 do 2011 kazali trend zmanjševanja.



Slika 1. *Incidenca bolnikov s proti meticilinu odpornim Staphylococcus aureus v Splošni bolnišnici Jesenice v letih od 2007 do 2012. MRSA – proti meticilinu odporni Staphylococcus aureus.*

Struktura oziroma delež primerov z znano (v bolnišnico prineseno) in v bolnišnici pridobljeno (preneseno) MRSA je za obdobje od 2007 do 2012 prikazana na sliki 2. Delež primerov v bolnišnici pridobljene MRSA se je v obdobju 2007 do 2011 zmanjševal, v letu 2012 pa je bil pomembno večji.



Slika 2. *Struktura primerov znanega (v bolnišnico prinesenega) in v bolnišnici pridobljenega (prenesenega) proti meticilinu odpornega Staphylococcus aureus v Splošni bolnišnici Jesenice v letih od 2007 do 2012. MRSA – proti meticilinu odporni Staphylococcus aureus.*

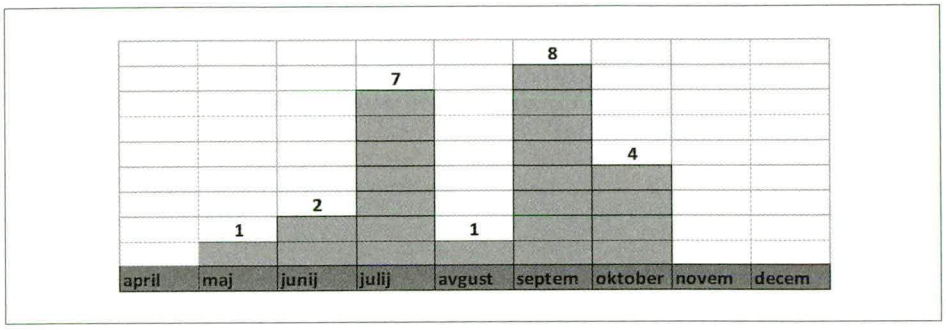
Delež bolnikov z odvzetimi NK na MRSA med vsemi sprejetimi bolniki je bil v letu 2012 17,8 %; v letih 2008, 2009, 2010 in 2011 pa: 17,09 %, 20,1 %, 20,2 % in 17,7 %.

Poraba razkužila za roke za celotno bolnišnico se od je od leta 1998 do 2012 povečala s 328 litrov na 4.110,5 litrov, torej za več kot za 10-krat (slika 3).



Slika 3. *Poraba razkužil v Splošni bolnišnici Jesenice v letih od 1998 do 2012.*

V letu 2012 primera v bolnišnici pridobljene MRSA do maja nismo zabeležili. Ostali primeri so navedeni na sliki 4.



Slika 4. *Primeri bolnikov s proti meticilinu odpornim Staphylococcus aureusom, pridobljenim v Splošni bolnišnici Jesenice od 1. 4. do 31. 12. 2012.*

V maju 2012 smo prvi primer v bolnišnici prenesene MRSA ugotovili pri bolnici na internem oddelku, pri kateri smo odvzeli NK zaradi dolgotrajnega bolnišničnega zdravljenja. Predhodne NK na MRSA so bile pri bolnici negativne. V času ugotavljanja razlogov za ta primer pojava MRSA smo v juniju nepričakovano odkrili MRSA v hemokulturi pri drugi bolnici na istem oddelku in posumili na izbruh. Zatem je bila kolonizacija z MRSA ugotovljena še pri bolnici, ki je ležala v isti sobi kot bolnica z MRSA-bakteriemijo. Ker po epidemiološkem poizvedovanju nismo našli razlogov za prenos bakterije, smo se odločili, da odvzamemo kužnine na MRSA tudi pri zaposlenih na tem oddelku. Med 32 preiskovanimi zaposlenimi nosilca MRSA nismo ugotovili. Zaključili smo, da je prišlo do prenosa bakterije MRSA najverjetneje iz enega izmed dveh bolnikov, znanih nosilcev MRSA, ki sta bila na oddelku v istem obdobju, verjetno s kontaminiranimi rokami. Z molekularno tipizacijo s PFGE smo ugotavljali sorodnost sevov pri prvih dveh omenjenih bolnicah in pri dveh bolnikih, ki sta bila znana nosilca MRSA, in potrdili povezanost v bolnišnici pridobljenih primerov z enim izmed znanih nosilcev MRSA.

V juliju 2012 smo MRSA ugotovili pri bolniku v IE. Tudi pri njem so bile NK odvzete zaradi dolgotrajnega zdravljenja v bolnišnici, predhodne NK na MRSA so bile negativne. MRSA smo na novo ugotovili še pri dveh drugih bolnikih v bolnišnici, ki nista bila epidemiološko povezana z bolnikom v IE. Zaradi stika z omenjenim bolnikom smo v IE odvzeli NK še ostalim štirim bolnikom, pri vseh je bilo ugotovljeno nosilstvo MRSA. MRSA smo osamili tudi iz vzorca ene izmed dveh klimatskih naprav v IE, ki smo jih občasno mikrobiološko preverjali. Zaradi možnosti, da so bili izpostavljeni kontaminiranemu zraku, smo na MRSA pregledali tudi vse zaposlene, ki so delali v IE. Pregledali smo tudi zaposlene, ki so imeli stik z bolniki IE. Od 66 preiskovanih v IE in na kirurškem oddelku smo nosilstvo MRSA ugotovili pri sedmih (pri dveh zdravnikih, štirih diplomiranih medicinskih sestrah in zdravstvenih tehnikih in pri enem pomožnem delavcu); prevalenca je bila 10,6 %. Molekularna preiskava sevov z metodo PFGE je potrdila povezanost sevov z izbruhom pri petih bolnikih v intenzivni enoti, pri sekundarnem primeru na oddelku za zdravstveno nego, pri štirih zaposlenih in pri vzorcu iz klimatske naprave *(8)*.

RAZPRAVA

Incidenca bolnikov z MRSA, prineseno v SBJ, je bila v obdobju od leta 2007 do 2011 med 0,53 (l. 2008) in 0,36 (l. 2011) na 100 sprejemov v letu; v letu 2012 ni bila večja kot v preteklih letih in je znašala 0,38 na 100 sprejemov. Incidenca bolnikov z bakterijo MRSA, pridobljeno v SBJ, je bila od leta 2007 do 2011 zelo majhna, med 0,01 in 0,07 na 100 sprejemov v letu, v letu 2012 pa se je pomembno povečala na 0,15 na 100 sprejemov. Delež na MRSA pregledanih bolnikov se v pregledovanem obdobju ni bistveno spreminjal, poraba razkužila za roke

pa je bila v letu 2012 nekoliko večja kot v preteklih letih. Doslednost prepoznavanja priložnosti za higieno rok pred stikom z bolnikom (trenutek 1 po predlogu Svetovne zdravstvene organizacije) smo na različnih oddelkih ugotavljali v letu 2010, rezultati so bili zadovoljivi *(9)*. Preverjanje pravilnega izvajanja higiene rok, izobraževanje in ukrepi za izpopolnjevanje na tem področju so v bolnišnici del rednih zadolžitev medicinske sestre za obvladovanje bolnišničnih okužb. Pri nadzoru izvajanja higiene rok sodelujejo promotorji higiene rok, ki delujejo v okviru skupine za bolnišnično higieno. Aktivnosti na tem področju so opredeljene tudi v letnem načrtu Komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb. Po pregledu vseh dejavnikov tveganja za prenos MRSA v bolnišnici smo ugotovili, da smo zaradi ukinitve programa razkužila za roke s strani proizvajalca v maju 2012 zamenjali razkužilo za roke. Takrat smo začeli rutinsko uporabljati razkužilo, ki je bilo v bolnišnici že na voljo zaposlenim, ki so navajali preobčutljivost za prvo razkužilo. Ustrezalo je vsem kriterijem za izbiro, razlika je bila le v količini odmerjanja – za ustrezno količino razkužila za eno razkuževanje rok (3 do 5 ml) je bil v povprečju potreben en potisk na odmerjevalec več kot pri razkužilu, ki smo ga uporabljali pred majem 2012. Ocenjujemo, da je bila premajhna količina razkužila najverjetnejši razlog za prenos MRSA na različnih oddelkih. Zaposleni so namreč sprejeli in uporabljali dva potiska, kar pa količinsko v primeru novega razkužila ni bilo dovolj za ustrezno standardno higiensko razkuževanje rok.

Dokaz bakterije MRSA v klimatski napravi v juliju 2012 in molekularna potrditev sorodnosti sevov bolnikov, osebja in seva iz klimatske naprave so pojasnili prenos MRSA v intenzivni enoti. Kako je prišlo do prvega primera MRSA v intenzivni enoti, pa je ostalo nepojasnjeno.

MRSA se iz koloniziranega bolnika v prostor sprošča z izločki iz dihal in na kožnih luskah *(10)*. Kontaminira bolnikovo obleko, posteljno perilo, predmete in površine v prostoru *(6)*. Je grampozitivna bakterija, odporna na izsušitev in dobro preživi v bolnišničnem okolju. Ob neustreznem postopku čiščenja bakterija v okolju preživi zelo dolgo, od nekaj dni do 7 mesecev *(11)*. Na drobnih vlaknih se s posteljnine sprošča v prostor, npr. ob obračanju bolnika, menjavi perila. Ker je klimatska naprava v intenzivni enoti zajemala zrak v prostoru, se je bakterija naselila tudi v napravi in najverjetneje je z zrakom krožila po prostoru. Velika verjetnost je, da so se z MRSA v zraku okužili drugi bolniki in zaposleni v enoti, čeprav drugih načinov prenosa, predvsem prenosa preko rok, ne moremo povsem izključiti. Uporabljena klimatska naprava za uporabo v bolnišnični enoti ni bila primerna; po izbruhu smo jo odklopili in kasneje odstranili. Primere prenosa bakterije MRSA zaradi neustreznega prezračevanja opisujejo tudi drugi avtorji v strokovnih člankih *(12)*.

Verjetnost, da bodo klicenosci MRSA razvili okužbo s to bakterijo, je razmeroma velika, celo do 29 % *(1)*. Med 23 bolniki, ki so bakterijo MRSA v letu 2012 pridobili v SBJ, smo MRSA okužbo ugotovili pri štirih: pri prvi bolnici sepso, pri drugem okužbo spodnjih dihal, pri tretjem sepso in okužbo rane, pri četrtem pa okužbo razjede na goleni. Primerjava števila primerov bakteriemij, povzročenih z MRSA v SBJ v obdobju od leta 2007 do 2012, je pokazala porast števila primerov v letu 2012. V letih 2007 do 2011 je bila bakterija MRSA izolirana iz hemokultur pri nič do dveh bolnikih na leto, v letu 2012 pa pri treh bolnikih.

Kot navajata Albrich in Harbarth, je delež nosilcev MRSA med zaposlenimi v zdravstvu v Evropi 4,6 %. Delež je najverjetneje precenjen, saj so bile številne raziskave, katerih rezultati so vključeni, opravljene med izbruhi MRSA ali pa v endemičnih ustanovah. Številni strokovnjaki namreč rutinsko ugotavljanje klicenoštva MRSA med zdravstvenimi delavci odsvetujejo *(13)*. Delež ugotovljenih nosilcev med preiskovanimi zaposlenimi v SBJ je bil večji in je znašal 10,6 %. Razlog za to je, da se je prevalenca ugotavljala med izbruhom in da je bil način prenosa najverjetneje kroženje kontaminiranega zraka, ki so mu bili izpostavljeni vsi zaposleni v enoti.

ZAKLJUČKI

V bolnišnici je kljub upoštevanju vseh utečenih postopkov za obvladovanje MRSA, visoki stopnji ozaveščenosti zaposlenih in

večletnim dobrim rezultatom spremljanja pojavnosti kolonizacije in okužbe z MRSA prišlo do pomembnega povečanja števila klicenoscev in tudi okužb z MRSA. Najverjetnejša razloga sta bila menjava razkužila za higiensko razkuževanje rok in s tem povezana sprememba pri odmerjanju razkužila ter neustrezna infrastruktura. To je opozorilo strokovnjakom in vodstvu bolnišnice, da je treba nadaljevati z aktivnostmi za obvladovanje MRSA v nezmanjšanem obsegu. Še več, treba je ponovno pretehtati ukrepe za obvladovanje MRSA, okrepiti aktivnosti na področju higiene rok in odpraviti nepravilnosti, povezane z neustrezno infrastrukturo.

LITERATURA

1. Kock R, Becker K, Cookson B, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. Euro Surveill [internet]. 2010 [citirano 2013 Sep 19]; 15 (41): 19688. Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?Articleld=19688
2. Jurke A, Kock R, Becker K. Reduction of the nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus incidence density by a region-wide search and follow-strategy in forty German hospitals of the EO-REGIO, 2009-2011. Euro Surveill [internet]. 2013 [citirano 2013 Sep 19]; 18 (36): 20579. Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?Articleld=20579
3. De Kraker ME, Davey PG, Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant Staphylococcus aureus and Escherichia coli bacteriemia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe [internet]. 2011 [citirano 2013 Sep 19]; 8 (10): e1001104. Dosegljivo na: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001104
4. EARS-Net. Annual report 2011 [internet]. 2011 [citirano 2013 Sep 19]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/EN/ACTIVITIES/SURVEILLANCE/EARS-NET/Pages/index.aspx
5. Pribaković Brinovec R, Masten-Cuznar O, Ivanuša M, et al. In: Poldrugovac M, Simčič B, eds. Priročnik o kazalnikih kakovosti. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje republike Slovenije; 2010. p. 207.
6. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, et. al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. Lancet Infect Dis. 2006; 6 (10): 641-52.
7. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol. 1995; 33 (9): 2233-9.
8. Ribič H, Ahec L, Kramar Z. Uspešnost dekolonizacije nosilcev MRSA med zaposlenimi v regionalni bolnišnici. In: Bolnišnične okužbe, zbornik konference Visoke šole za zdravstveno nego Jesenice. V tisku 2013.
9. Ahec L, Kramar Z, Ribič H. Higiena rok - rezultati raziskave Svetovne zdravstvene organizacije in Splošne bolnišnice Jesenice. In: Štemberger Kolnik T, Majcen Dvoršak S, Klemenc D, eds. Medicinske sestre in babice zagotavljamo dostopnost in enakost zdravstvene oskrbe pacientov: zbornik prispevkov z recenzijo. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Nacionalni center za strokovni, karierni in osebnostni razvoj medicinskih sester in babic. 2011; 311-5.
10. Gehanno JF, Louvel A, Nouvellon M, et al. Aerial dispersal of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospital rooms by infected or colonised patients. J Hosp Infect. 2009; 71 (3): 256-62.
11. Calenic S. The role of the microbiology laboratory. In: Friedman C, Newsom W, eds. IFIC Basic concepts of infection control [internet]. 2nd ed. c2011 [citirano 2013 Sep 19]. p. 81-108. Dosegljivo na: http://www.theIFIC.org
12. Shabha G, Higgins S. Air conditioning and MRSA link examined. IFHE Digest [internet]. 2011 [citirano 2013 Sep 19]: 32-47. Dosegljivo na: http://www.ifhe.info/library/air-conditioning-and-mrsa--link-examined
13. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector or victim of MRSA? Lancet Infect Dis. 2008; 8 (5): 289-301.

Nataša Švent - Kučina[1], Liza Lea Lah[2], Romina Kofol[3], Mateja Pirš[4], Tatjana Mrvič[5], Katja Seme[6]

Opredelitev izolatov proti meticilinu odpornega Staphylococcus aureus (MRSA) iz Osrednjeslovenske regije - ali prihaja do vnosa MRSA iz domačega okolja (CA MRSA) v bolnišnico?

Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Central Slovenian Region – Have Community Acquired Bacteria Clones Spread into Hospitals?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, povezane z zdravstvom, HA MRSA, CA MRSA, HCA MRSA, CHA MRSA, Osrednjeslovenska regija

IZHODIŠČA. Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) spada med najpomembnejše povzročitelje okužb, povezanih z zdravstvom (OPZ). Bolnišnični izolati (angl. *hospital-associated*, HA) ogrožajo predvsem imunsko oslabljene in bolnike s kroničnimi boleznimi ali okužbami. Pojavljajo se tudi izolati MRSA, ki izvirajo iz domačega okolja (angl. *community-associated*, CA) in povzročajo okužbe pri ljudeh brez dejavnikov tveganja za OPZ. Iz domačega okolja se lahko razširijo tudi v bolnišnice. METODE. Retrospektivno smo zbrali podatke o izolatih MRSA, izoliranih iz kliničnih in/ali nadzornih kužnin bolnikov, ki so bili obravnavani na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v obdobju od 1. 1. do 31. 12. 2012. Na osnovi opredeljenih rezistotipov smo naredili nabor izolatov, izoliranih iz nadzornih kužnin, za katere smo pregledali medicinsko dokumentacijo in pri 50 izolatih določili SCC*mec*, *spa*-tip in preverili prisotnost genov za Panton-Valentinov levkocidin (PVL). Na osnovi pridobljenih podatkov smo določili izvor izolatov. REZULTATI. Kot HA MRSA smo opredelili 78,6 % izolatov, 15,3 % izolatov smo opredelili kot CA MRSA, 3,0 % kot v bolnišnici pridobljene CA (angl. *hospital-acquired community-associated*, HCA) MRSA-izolate in 3,0 % kot izolate HA MRSA, pridobljene v domačem okolju (angl. *community-acquired hospital-associated*, CHA). Pri večini izolatov HA MRSA smo določili SCC*mec* tip II, *spa*-tip t003, vsi so bili PVL-negativni. Večini izolatov CA MRSA smo določili SCC*mec* tip IV, *spa*-tip t359, dva sta bila PVL-pozitivna. ZAKLJUČKI. V naši raziskavi smo dokazali le 3 % izolatov HCA

[1] Asist. Nataša Švent - Kučina, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; natasa.svent-kucina@mf.uni-lj.si

[2] Asist. Liza Lea Lah, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[3] Romina Kofol, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[4] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[5] Asist. Tatjana Mrvič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[6] Prof. dr. Katja Seme, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

MRSA in ugotovili, da v izbrani bolnišnici v Osrednjeslovenski regiji prevladujejo izolati HA MRSA, ki večinoma posedujejo SCC*mec* II in pripadajo *spa*-tipu t003 (New York/japonski klon), so večkratno odporni in nimajo genov za PVL.

ABSTRACT

KEY WORDS: healthcare associated infections, HA MRSA, CA MRSA, HCA MRSA, CHA MRSA, Central Slovenian region

BACKGROUNDS. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is considered one of the most important pathogens involved in healthcare-associated infections (HAI). Hospital-associated (HA) MRSA infections most commonly affect patients with risk factors for HAI. Community-associated (CA) MRSA strains have emerged as a cause of infection among people with no risk factors for HAI. CA MRSA strains have started to be transmitted in healthcare facilities. METHODS. A retrospective analysis of MRSA isolates from clinical and/or surveillance samples of patients treated at the Department of Infectious Diseases and Febrile Illnesses, University Medical Centre Ljubljana, between January 1 and December 12, 2012, was performed. We examined the medical records of patients on the basis of MRSA antimicrobial resistance profile. Fifty isolates were selected for SCC*mec* and *spa* typing; the isolates were also screened for the presence of genes encoding Panton Valentin leucocydin (PVL) toxin. Clinical and molecular data was combined to characterize MRSA infections. RESULTS. HA MRSA accounted for 78.6% of the isolates, 15.3% were characterized as CA MRSA, 3.0% as hospital acquired CA (HCA) MRSA and 3.0% were characterized as community acquired HA (CHA) MRSA. Predominant HA MRSA clones belonged to SCC*mec* type II, *spa* type t003, all were PVL negative. Majority of CA MRSA isolates were SCC*mec* type IV, *spa* type t359, two were PVL positive. CONCLUSIONS. Our study has shown that only 3% of MRSA were HCA MRSA isolates. The majority of MRSA in the tertiary centre in the Central Slovenian region were multi-drug resistant hospital acquired strains belonging to SCC*mec* type II, *spa* type t003 (New York/Japan clone), without genes encoding PVL toxin.

UVOD

Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) spada med najpomembnejše in najpogostejše povzročitelje okužb, povezanih z zdravstvom (OPZ). Odpornost *S. aureus* proti meticilinu je posledica pridobitve stafilokoknega kasetnega kromosoma *mec* (SCC*mec*), na katerem se nahaja gen *mec*A, ki nosi zapis za odpornost proti betalaktamskim antibiotikom. Bolnišnični izolati (angl. *hospital-associated*, HA) MRSA ogrožajo predvsem imunsko oslabljene in bolnike s kroničnimi boleznimi ali okužbami. Incidenca HA MRSA-okužb v Evropi je več kot 20 %, v vzhodni Aziji več kot 70 % ter v ZDA in Južni Ameriki več kot 50 %. Nizozemska, Danska, Norveška, Švedska, Finska in Islandija imajo nizko prevalenco MRSA, pod 5 % *(1)*. Pri nas je delež MRSA med izolati *S. aureus* iz kliničnih kužnin, poslanih iz Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana v letih od 2007 do 2011, znašal 9 %, v letu 2012 se je zmanjšal na 8 %. V prvem polletju leta 2013 je znašal slabih 7 %. Delež MRSA med izolati *S. aureus* iz hemokultur se je v istem obdobju gibal med 9 in 15 %, najnižji je bil leta 2011 (9 %), najvišji pa leta 2010 (15 %). V prvem polletju 2013 je znašal 8 % (Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike od 2008 do 2013, pripravil Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, (IMI MF UL), dostopno na Intranetu UKC Ljubljana).

Do leta 1990 so bile okužbe z MRSA omejene na bolnišnice. Zadnjih dvajset let se pojavljajo izbruhi okužb z MRSA, ki niso

v povezavi z bolnišničnim zdravljenjem, v skupinah, kot so športniki, vojaki, zaporniki. Te okužbe povzročajo drugačni izolati MRSA, poimenovali so jih MRSA iz domačega okolja (angl. *community-associated*, CA). Najpogostejše okužbe, povzročene z izolati CA MRSA, so okužbe mehkih tkiv in kože (90 % okužb), redkejše so hujše okužbe mehkih tkiv in kože, kot je nekrozantni fasciitis, okužbe kosti (npr. osteomielitis), okužbe spodnjih dihal, sepsa in okužbe sečil (do 4 %) *(1)*. V zadnjih desetih letih poročajo tudi o okužbah človeka z izolati MRSA, ki kolonizirajo farmske živali (prašiči, govedo) in ljudi, ki so v stiku z njim - MRSA rejnih živali (angl. *livestock-associated*, LA) *(2)*.

Klone MRSA molekularno opredeljujemo s klonalnimi kompleksi (angl. *clonal complexes*, CC), sekvenčnimi tipi (ST), tipi *spa* ali tipi PFGE (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*). Poglavitni kloni HA MRSA, ki se uspešno širijo v bolnišnicah, pripadajo klonalnim kompleksom CC5, CC8, CC22, CC30 in CC45. Epidemiološko se razlikujejo od klonov CA MRSA in LA MRSA *(1)*. Najpomembnejši klon LA MRSA je CC398. Pred kratkim so se pojavila poročila o izolatih LA MRSA, ki posedujejo nov oziroma spremenjen gen *mec*A. Poimenovali so ga *mec*C. Izolate z novim genom *mec*C so pri človeku odkrili tudi v Sloveniji *(3)*.

Izolati CA MRSA so genetsko bolj raznoliki in pripadajo različnim CC. Tako izolati CA MRSA kot LA MRSA zaenkrat niso sposobni hitrega širjenja in se v populaciji pojavljajo sporadično. Izolati CA MRSA in LA MRSA se od HA MRSA razlikujejo po občutljivosti za antibiotike, saj v večini primerov CA MRSA izolati posedujejo SCC*mec* IV ali V, izolati LA MRSA pa SCC*mec* IV, V ali VII, medtem ko izolati HA MRSA posedujejo SCC*mec* I, II ali III, vendar pa nekateri, ki se uspešno širijo v bolnišnicah (npr. EMRSA-15, brazilski klon), posedujejo SCC*mec* IV *(4-6)*. V večini primerov so izolati CA MRSA odporni proti betalaktamskim antibiotikom, medtem ko so izolati HA MRSA odporni tudi proti drugim skupinam antibiotikov. Z vnosom izolatov CA MRSA v bolnišnice ti začnejo pod selekcijskim pritiskom antibiotikov pridobivati gene za odpornost proti drugim skupinam antibiotikov. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) meticilina so lahko pri izolatih HA MRSA višje kot pri izolatih CA MRSA. Izolati CA MRSA so v primerjavi s HA MRSA tudi bolj virulentni, vendar je pomembno, da se zavedamo, da niso bolj virulentni kot večina izolatov *S. Aureus*, občutljivih za meticilin (angl. *methicillin-sensitive Staphilococcus aureus*, MSSA) *(7)*. Za virulenco CA MRSA so pomembni toksini, kot so alfatoksin, Panton-Valentinov levkocidin (PVL) in peptidi PSMα, ter dejavniki, ki vplivajo na sposobnost razmnoževanja in obstoja v človeku kot gostitelju (angl. *fitness*) *(1)*.

Opredelitev izvora izolatov MRSA na osnovi vzorcev odpornosti in občutljivosti za različne antibiotike (rezistotipov) je zanesljiva le 70–80-odstotno. Rezistotip, značilen za posamezni klon, se s časom lahko spremeni, zato je smiselno lokalno opredeliti osnovne biološke označevalce za CA MRSA (npr. občutljivost za kinolone) *(4)*. Opredelitev izvora izolatov MRSA po definiciji Centra za nadzor bolezni v Atlanti (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) temelji izključno na epidemioloških podatkih. Za CA MRSA v skladu s CDC-definicijo opredelimo izolate, ki so bili izolirani pri bolniku brez dejavnikov tveganja za OPZ izven bolnišnice ali v prvih 48 urah po sprejemu v bolnišnico *(8)*. Za epidemiološko opredelitev izvora izolatov MRSA torej potrebujemo podatke o dejavnikih tveganja za okužbo z MRSA ter podatke o času izolacije MRSA pri bolniku, zdravljenem v bolnišnici. Pri epidemiološki opredelitvi izolatov CA MRSA ne upoštevamo molekularnih značilnosti izolatov in obstaja verjetnost, da jih napačno opredelimo, predvsem v primerih, ko se izolati CA MRSA širijo v bolnišničnem okolju in povzročijo OPZ - v bolnišnici pridobljena CA (angl. *hospital-acquired community-associated*, HCA) MRSA. Kot HCA MRSA opredelimo izolate CA MRSA pri bolnikih z dejavniki tveganja za bolnišnično okužbo v preteklem letu. Ravno tako je pomembno, da pravilno opredelimo izolate HA MRSA, pridobljene v domačem okolju (angl. *community-acquired hospital-associated*, CHA) *(9, 10)*. Za pravilno opredelitev so torej poleg epidemioloških podatkov pomembne tudi molekularne značilnosti izolatov, kot je določitev *spa* ali ST oziroma CC, SCC*mec*, vključno z *mec*C, ter prisotnost

PVL, slednjega ne moremo več uporabiti kot edini molekularni označevalec za CA MRSA *(4, 9, 10)*. Vse naštete preiskave za molekularno opredelitev izolatov MRSA izvajamo tudi v Laboratoriju za diagnostiko bolnišničnih okužb in nadzor sterilnosti na IMI MF UL.

Namen našega prispevka je bil ugotoviti, ali v Osrednjeslovenski regiji prihaja do vnosa izolatov CA MRSA v bolnišnico.

MATERIALI IN METODE

Bolniki in bakterijski izolati

Za obdobje od 1. 1. do 31. 12. 2012 smo retrospektivno zbrali podatke o vseh izolatih MRSA, ki so bili izolirani iz kliničnih in/ali nadzornih kužnin pri bolnikih, ki so bili v izbranem obdobju obravnavani na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana. V nadaljnjo raziskavo smo vključili vse prve izolate MRSA, izolirane iz nadzornih kužnin, odporne proti trem skupinam antibiotikov (penicilini, antistafilokokni penicilini in cefemi), in izolate, ki so bili poleg treh osnovnih skupin odporni še proti eni do treh dodatnih skupin antibiotikov (skupno 98 bolnikov). Podatke o občutljivosti za antibiotike smo zajeli iz laboratorijskega informacijskega sistema IMI MF UL in obdelali s programsko opremo WHONET 5.6. Vse nadzorne kužnine smo obravnavali v Laboratoriju za diagnostiko bolnišničnih okužb in nadzor sterilnosti IMI MF UL.

Pri bolnikih smo pregledali medicinsko dokumentacijo, da bi pridobili epidemiološke podatke o izvoru MRSA. Za vsakega bolnika smo pridobili podatke o vrsti obravnave, času izolacije MRSA po sprejemu v bolnišnico, kroničnih boleznih, predhodnem nosilstvu ali okužbi z MRSA, predhodnem bolnišničnem zdravljenju ter vrsti oddelka predhodnega bolnišničnega zdravljenja (kirurški, internistični, infekcijska klinika, drugi oddelki UKC Ljubljana), operaciji, zdravljenju s hemodializo, antibiotičnem zdravljenju ob odvzemu nadzornih kužnin, morebitni zaposlitvi v zdravstvu, podatke o morebitni dekolonizaciji in nosilstvu MRSA družinskih članov.

Izvor izolatov MRSA smo opredelili na osnovi epidemioloških podatkov (v skladu s CDC-definicijo), molekularnih značilnosti pri izbranih izolatih in rezistotipov odpornosti *(8)*. Za CA MRSA smo opredelili izolate, ki so bili izolirani pri bolniku brez dejavnikov tveganja za OPZ (izolirani izven bolnišnice ali izolirani pri bolniku v bolnišnici v prvih 48 urah po sprejemu in bolnik predhodno ni bil okužen ali nosilec, ni bil zdravljen v bolnišnici, operiran, zdravljen s hemodializo, ni bil oskrbovan v domu za ostarele ter ni imel stalnih katetrov) in so po molekularnih značilnostih ustrezali CA MRSA. Za HA MRSA smo opredelili izolate, ki so bili izolirani pri bolniku z dejavniki tveganja za OPZ med zdravljenjem v bolnišnici in so po molekularnih značilnostih ustrezali HA MRSA. Kot HCA MRSA smo opredelili izolate, ki so po molekularnih značilnostih ustrezali CA MRSA in so bili izolirani pri bolniku z dejavniki tveganja za OPZ. Kot CHA MRSA smo opredelili izolate, ki so po molekularnih značilnostih ustrezali HA MRSA in so bili izolirani pri bolniku brez dejavnikov tveganja za OPZ.

Postopki v laboratoriju

Po sprejemu vzorcev nadzornih kužnin v laboratorij vzorce zasejemo v tekoče bogatitveno gojišče (*Todd-Hewitt broth* - THBS) in kromogeno gojišče (chromID MRSA, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francija) in jih inkubiramo pri 35 °C. Po 24-urni inkubaciji pregledamo trdna gojišča na prisotnost kolonij sumljivih za MRSA (zelene ali rumene kolonije) in tekoče bogatitveno gojišče zasejemo na kromogeno gojišče. Kolonije, sumljive za *S. Aureus*, v nadaljevanju identificiramo z uporabo MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Billerica, Massachusetts, ZDA) *(11)*. Občutljivost za antibiotike določimo s standardizirano metodo z difuzijo v agarju z diski po standardih *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), razen za mupirocin, za katerega je meja za odpornost ≥ 32 mg/l oziroma premer inhibicijske cone 21,5 mm *(12, 13)*. V posameznih primerih in za glikopeptidne antibiotike določimo tudi minimalne inhibitorne koncentracije MIK izbranih antibiotikov z MIC Test Strips (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italija). Trdna gojišča, na katerih ne zaznamo rasti kolonij, sumljivih za MRSA, ponovno inku-

biramo 24 ur pod enakimi pogoji. Po končani 48-urni inkubaciji ponovno pregledamo vsa trdna gojišča na prisotnost kolonij, sumljivih za MRSA, in sumljive kolonije identificiramo po zgoraj opisanem postopku.

Pri 50 izbranih izolatih, izoliranih iz nosu ali žrela bolnikov, smo določili SCC*mec*, PVL in tip *spa*. Nabor izolatov smo naredili na osnovi rezistotipov odpornosti (vsi izolati z rezistotipom POC, POC G, POCE, POC F, POCE G ter nabor izolatov z rezistotipom POCELF (P - penicilin, O - oksacilin, C - cefoksitin, E - eritromicin, L - klindamicin, F - ciprofloksacin, G - gentamicin) z inducibilnim fenotipom makrolidno-linkozamidne odpornosti (iMLSb). Izbor izolatov z rezistotipom POCELF smo naredili po naslednjih kriterijih: 5 izolatov, izoliranih pri bolnikih brez stika z UKC Ljubljana ali drugo zdravstveno ali negovalno ustanovo v preteklih 12 mesecih, in 20 izolatov, izoliranih pri bolnikih, ki so bili v preteklih 12 mesecih obravnavani na različnih oddelkih UKC Ljubljana: šest na kirurških, štiri na internističnih, pet na infekcijski kliniki in pet na drugih oddelkih UKC Ljubljana.

Za izolacijo bakterijske DNK smo uporabili komercialni izolacijski testni komplet LightCycler® Advanced Lysis Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Nemčija) v skladu z navodili proizvajalca. Metodo *spa*-tipizacije, ki temelji na sekvenčni analizi gena za protein A (*spa*), smo povzeli po Harmsenu in sodelavcih *(14)*. Iz dobljenih DNK-sekvenc smo določili tipe *spa* s pomočjo podatkovne baze Ridom StaphType (Ridom GmbH, Wuerzburg, Nemčija) *(15)*.

Tip SCC*mec* smo določili z metodo hkratne (multipleks) verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), ki smo jo povzeli po Kondoju in sodelavcih *(16)*. V primerih, ko z opisano metodo nismo uspeli določiti SCC*mec*, smo morebitno prisotnost *mec*C preverili s klasično metodo PCR, ki smo jo povzeli po Garcíi-Álvarezu in sodelavcih *(2)*. Prisotnost genov za PVL smo ugotavljali z metodo, ki temelji na PCR v realnem času (angl. *quantitative polymerase chain reaction*, qPCR) in smo jo povzeli po McDonaldu in sodelavcih ter Johnssonu in sodelavcih *(17, 18)*.

REZULTATI

Pri 133 bolnikih, pri katerih je bila v letu 2012 iz kliničnih in/ali nadzornih kužnin izolirana MRSA, smo ugotovili devet različnih rezistotipov MRSA. Pri izolatih MRSA, izoliranih iz nadzornih kužnin 98 bolnikov, ki so bili vključeni v nadaljnjo raziskavo, smo ugotovili šest različnih rezistotipov MRSA (tabela 1).

Tabela 1. *Prikaz rezistotipov odpornosti izolatov proti meticilinu odpornega Staphylococcus aureus, vključenih v raziskavo. OSN – osnovni rezistotip, P – penicilin, O – oksacilin, C – cefoksitin, E – eritromicin, L – klindamicin, F – ciprofloksacin, G – gentamicin, iMLSb – inducibilni fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti, % – delež, izražen v odstotkih.*

Rezistotip	Odporni antibiotiki	Število odpornih razredov antibiotikov	Število bolnikov (98)	%
POC	penicilin oksacilin cefoksitin	OSN (3)	18	18,3
POC G	penicilin oksacilin cefoksitin gentamicin	OSN + 1 (4)	1	1,0
POC F	penicilin oksacilin cefoksitin ciprofloksacin	OSN + 1 (4)	4	4,0

Rezistotip	Odporni antibiotiki	Število odpornih razredov antibiotikov	Število bolnikov (98)	%
POCE	penicilin oksacilin cefoksitin eritromicin	OSN + 1 (4)	2	2,0
POCE G	penicilin oksacilin cefoksitin eritromicin gentamicin	OSN + 2 (5)	1	1,0
POCELF iMLSb	penicilin oksacilin cefoksitin eritromicin klindamicin ciprofloksacin	OSN + 3 (6)	73	73,7

Približno polovica bolnikov je bila moških, polovica žensk. Sedem bolnikov je bilo starih manj kot eno leto, štirje od enega do 16 let, 39 od 16 do 65 let in 48 več kot 65 let. Pri dveh tretjinah bolnikov je bila bakterija MRSA prvič odkrita (29/98 (29,6 %) bolnikov je bilo predhodnih nosilcev), pri 28/98 (28,6 %) bolnikov pri ambulantni obravnavi (le trije so bili brez dejavnikov tveganja za OPZ). Med bolniki, ki so se v času izolacije MRSA zdravili v bolnišnici, je bila pri 57/98 (58,2 %) bolnikov MRSA prvič odkrita v prvih 48 urah po sprejemu v bolnišnico. Večina bolnikov je imela dejavnike tveganja za OPZ. Največ jih je bilo v preteklih 12 mesecih zdravljenih v bolnišnici, operiranih ali zdravljenih s hemodializo (79/98 (80,6 %) bolnikov) in/ali s kroničnimi boleznimi (69/98 (70,4 %) bolnikov). Iz domov za starejše ali drugih negovalnih ustanov je bilo na zdravljenju 38/98 (38,8 %) bolnikov, žilne ali urinske katetre je imelo 10/98 (10 %) bolnikov, ob odvzemu nadzornih kužnin je antibiotik prejemalo 33/98 (33,7 %) bolnikov. Pri 14/98 (14,3 %) bolnikov je bil koloniziran drug družinski član, med njimi so bili trije zaposleni v zdravstvu. Pri 47/98 (47,9 %) bolnikov je bila MRSA izolirana tudi iz kliničnih kužnin, pri 10 iz hemokultur (pri dveh je bila hemokultura primarna kužnina) in pri 10 iz trahealnega aspirata. 34/98 (34,7 %) bolnikov je imelo ob odvzemu nadzornih kužnin okužbo mehkih tkiv in kože. Pri 25/98 (25,5 %) bolnikov je bila MRSA prvič izolirana iz klinične kužnine, pri 13/98 (13,3 %) pa sočasno iz kliničnih in nadzornih kužnin.

Kot HA MRSA smo opredelili 77/98 (78,6 %) izolatov, 15/98 (15,3 %) izolatov smo opredelili kot CA MRSA, 3/98 (3,0 %) kot HCA MRSA in 3/98 (3,0 %) kot CHA MRSA.

Večina izolatov HA MRSA (71/77 (92,2 %)) in vsi izolati CHA MRSA so imeli rezistotip odpornosti proti šestim skupinam antibiotikov (POCELF, iMLSb). POCELF rezistotipa odpornosti ni bilo med izolati CA MRSA in HCA MRSA. POC F-rezistotip odpornosti je bil prisoten pri 4 izolatih HA MRSA, ni ga bilo med izolati CA MRSA, HCA MRSA in CHA MRSA. Rezistotip odpornosti proti trem skupinam antibiotikov (POC) je prevladoval pri CA MRSA (13/15 (86,7 %)) in izolatih HCA MRSA (2/3), ostali izolati CA MRSA in HCA MRSA so imeli rezistotip odpornosti proti štirim skupinam antibiotikov (POCE ali POC G). Značilnosti 50 izolatov, vključenih v molekularno analizo, so prikazane v tabeli 2.

Tabela 2. *Molekularne značilnosti 50 izbranih izolatov proti meticilinu odpornega Staphylococcus aureus. MRSA – proti meticilinu odporen Staphylococcus aureus (angl. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus), HA – bolnišnični izolati (angl. hospital-associated), CA – iz domačega okolja (angl. community-associated), HCA – v bolnišnici pridobljene CA (angl. hospital-acquired community-associated), CHA – HA, pridobljene iz domačega okolja (angl. community-acquired hospital-associated).*

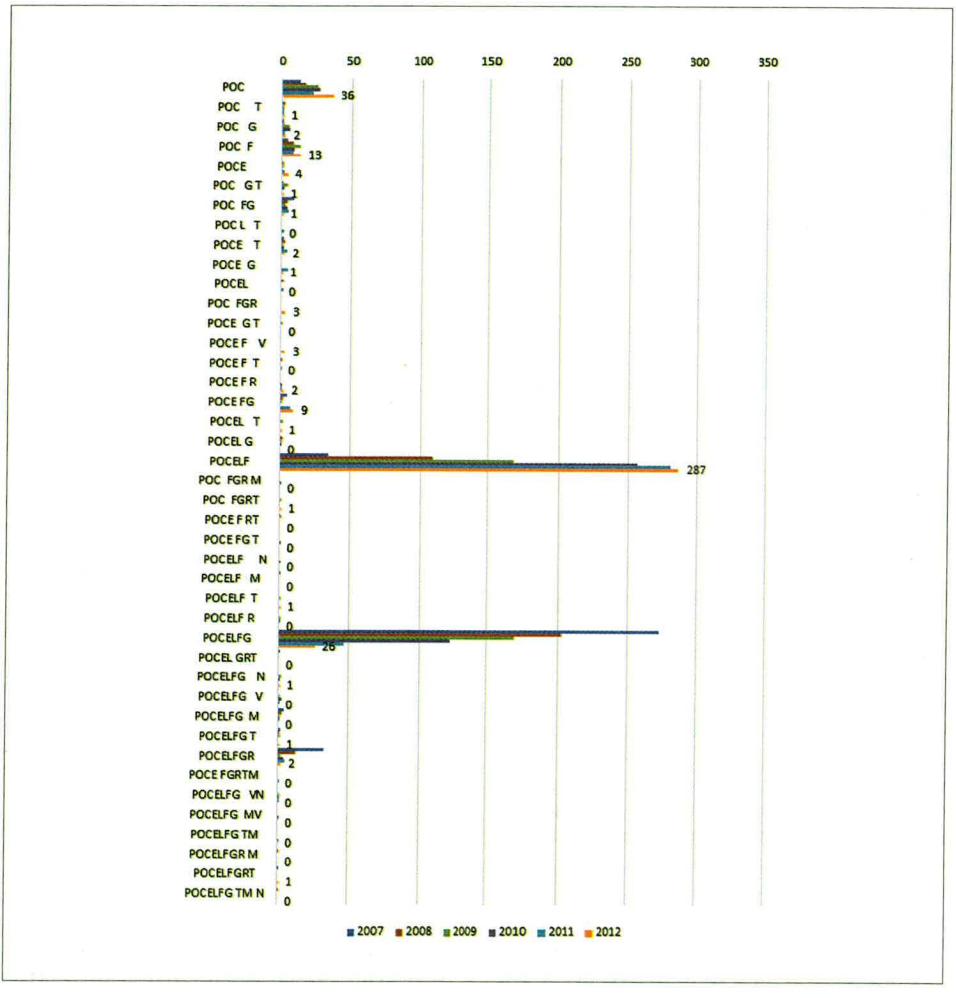
	HA MRSA (število)	CA MRSA (število)	HCA MRSA (število)	CHA MRSA (število)	skupaj (število)
število izolatov	29	15	3	3	50
SCCmec					
II	25	0	0	3	28
IV	2	10	1	0	13
IVb	0	1	0	0	1
IVd	0	2	1	0	3
IVh	1	0	0	0	1
nedoločen	1	2	0	0	3
V	0	0	1	0	1
spa tip					
t003	17	0	0	1	18
t008	0	1	0	0	1
t032	1	0	0	0	1
t1218	1	0	0	0	1
t12479	1	0	0	0	1
t1282	1	0	0	0	1
t148	1	0	0	0	1
t1635	0	1	0	0	1
t267	0	0	1	0	1
t359	0	13	1	0	14
t422	2	0	0	0	2
t4336	6	0	0	0	6
t4346	0	0	1	0	1
t436	1	0	0	0	1
PVL					
poz	0	2	1	1	4
neg	29	13	2	2	46

Pri treh izolatih nismo uspeli določiti SCC*mec*. Pri vseh treh izolatih smo preverili prisotnost *mec*C. Vsi so bili *mec*C negativni, opredelili smo jih kot izolate z nedoločenim SCC*mec*. Prevladovali so izolati s SCC*mec* II, večina je pripadala tipu *spa* t003. Drugi najpogostejši tip *spa* pri izolatih s SCC*mec* II je bil t4336. Vsi izolati s tipom SCC*mec* II so bili negativni za PVL. Drugi najpogostejši je bil tip SCC*mec* IV, v posameznih primerih smo uspeli določiti tudi podtip. Večina izolatov s tipom SCC*mec* IV je pripadala *spa*-tipu t359, en izolat je bil PVL-pozitiven, ostali negativni za PVL. Večina molekularno opredeljenih izolatov (46/50 (92,0 %)) je bila negativna za PVL. Prisotnost genov za PVL smo dokazali pri štirih izolatih (dva CA MRSA, en HCA MRSA in en izolat CHA MRSA). Trije bolniki s pozitivnimi izolati PVL so imeli ob odvzemu nadzornih kužnin okužbo mehkih tkiv in kože, četrti je bil novorojenček.

RAZPRAVA

V naši raziskavi so prevladovali izolati HA MRSA. Poglavitni rezistotip HA MRSA odpornosti je bil POCELF, iMLSb. Med bolnišničnimi izolati je v letih 2007 in 2008 prevladoval odpornejši rezistotip (POCELFG - odporen proti sedmim skupinam antibio-

tikov - penicilini, antistafilokokni penicilini, cefemi, makrolidi, linkozamidi, kinoloni in aminoglikozidi). Manjše število izolatov trenutno prevladujočega občutljivejšega rezistotipa POCELF, iMLSb je bilo prisotnih že leta 2007, leta 2009 sta bila rezistotipa POCELF in POCELFG po pojavnosti izenačena, od leta 2010 pa je postal prevladujoči občutljivejši rezistotip POCELF (slika 1).



Slika 1. *Prikaz rezistotipov odpornosti izolatov proti meticilinu odpornega Staphilococcus Aureus, izoliranih pri bolnikih iz Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani med 2007 in 2012 v Laboratoriju za diagnostiko bolnišničnih okužb in nadzor sterilnosti Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. P – penicilin, O – oksacilin, C – cefoksitin, T – tetraciklini, G – gentamicin, F – ciprofloksacin, E – eritromicin, L – klindamicin, R – rifampin, N – teikoplanin, M – trimetoprim-sulfametoksazol, V – vankomicin.*

Ravno tako smo za HA MRSA pri naših bolnikih na osnovi epidemioloških podatkov opredelili prisotnost rezistotipa POC F, kar je v skladu z ugotovitvami Lindsaya in sodelavcev, da je odpornost izolatov MRSA proti kinolonom biološki označevalec uspešnih klonov HA MRSA *(1)*. Izolati CA MRSA so imeli rezistotip odporen proti trem, redko štirim antibiotičnim skupinam.

V Evropi je zaradi heterogenosti klonov

CA MRSA težko postaviti ustrezno genotipsko definicijo CA MRSA. Predlagajo, da kot izolate CA MRSA opredelimo tiste, ki posedujejo SCC*mec* IV ali V in ne pripadajo tipom *spa* t005, t002, t032, t223, t309, t310, t417, t420, ki pripadajo klonu EMRSA-15 (ST22 (CC22), SCC*mec* IV), ki se uspešno širi v Evropi in Avstraliji. Ravno tako kot CA MRSA lahko opredelimo izolate, ki jim z obstoječo metodo ne moremo določiti tipa SCC*mec*, in izolate z rezistotipom, ki je manj odporen proti antibiotikom. Ti so bili izolirani pri mlajših bolnikih z okužbo mehkih tkiv in kože in tvorijo PVL *(4)*. V Evropi se med CA MRSA pojavljajo ST1 (*spa* t127, t128, t174, t176, t386, t558), ST8 (*spa* t008, t024, t064, t190, t206, t211), ST 59 (*spa* t199, t216, t444) in tudi ST8 (*spa* t008, t024, t064, t190, t206, t2119), ki prevladuje v ZDA (USA 300) *(4)*. V Sloveniji smo pri izbruhu okužb s CA MRSA dokazali ST5 (*spa* t002) in ST152 (*spa* t454) *(19)*.

Večina izolatov CA MRSA in en izolat HCA MRSA, ki smo jih opredelili tudi molekularno, je pripadalo tipu *spa* t359, ki je najpogostejši tip *spa* med izolati CA MRSA v naši raziskavi (vsi razen enega, ki je imel neopredeljen SCC*mec*, so imeli SCC*mec* tip IV). Kot MRSA HCA smo opredelili 3 izolate, ki so pripadali različnim tipom *spa*. Le pri enem izolatu smo določili SCC*mec* tip V (tip *spa* t4346, pozitiven PVL). Izoliran je bil pri bolniku z okužbo mehkih tkiv in kože, izolat smo opredelili kot HCA MRSA.

Večini izolatov HA MRSA in enemu izolatu CHA MRSA smo določili tip *spa* t003 (vsi razen enega s tipom SCC*mec* IV, so imeli SCC*mec* tip II). Izolati s SCC*mec* II, tip *spa* t003 pripadajo New York/japonskemu (USA 100) klonu, ki spada med poglavitne klone HA MRSA *(5)*. Kot CHA MRSA smo opredelili 3 izolate, pri katerih bolniki niso imeli stika z zdravstveno ustanovo, pač pa s koloniziranimi najožjimi družinskimi člani oziroma so imeli njihovi najožji družinski člani stik s koloniziranimi ali z okuženimi bolniki. Izolati so po molekularnih značilnostih pripadali HA MRSA (vsi SCC*mec* tip II, eden tip *spa* t003, dva tip *spa* t422).

Bolnišnično pridobljenih je bilo 80/98 (81,6 %) izolatov, večino smo opredelili kot HA MRSA, le 3 kot HCA MRSA, kar se ujema s stanjem v Evropi, za katero so značilni heterogeni izolati CA MRSA, ki se v bolnišničnem okolju pojavljajo sporadično *(4)*. 18/98 (18,4 %) izolatov je bilo pridobljenih v domačem okolju (večina CA MRSA, 3 CHA MRSA). Zanimivo je, da med izolati CA MRSA v naši raziskavi prevladuje en *spa*-tip (t359), kar lahko nakazuje na širjenje izolatov CA MRSA v domačem okolju.

ZAKLJUČKI

V naši raziskavi smo dokazali le 3 % izolatov HCA MRSA. Ugotovili smo, da v bolnišnici v Osrednjeslovenski regiji prevladujejo izolati HA MRSA, ki večinoma posedujejo SCC*mec* II in pripadajo tipu *spa* t003 (New York/japonski klon), so večkratno odporni (rezistotip POCELF, iMLSb) in nimajo genov za PVL. V raziskavi smo ugotovili, da večina izolatov CA MRSA poseduje SCC*mec* tip IV in pripadajo tipu *spa* t359.

LITERATURA

1.Lindsay JA. Hospital-associated MRSA and antibiotic resistance-what have we learned from genomics? Int J Med Microbiol. 2013; 303 (6-7): 318-23.
2.García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, et al. Meticillin-resistant Staphylococcus aureus with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2011; 11 (8): 595-603.
3.Zdovc I. MRSA živalskega izvora v Sloveniji. Predstavljeno na seji Nacionalne komisije za smotrno rabo protimikrobnih zdravil. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2013 Oct 3; Ljubljana, Slovenija.
4.Otter JA, French GL. Community-associated meticillin-resistant Staphylococcus aureus: the case for a genotypic definition. J Hosp Infect. 2012; 81 (3): 143-8.

5.Deurenberg RH, Stobberingh EE. The molecular evolution of hospital- and community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Curr Mol Med. 2009; 9 (2): 100-15.
6.Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, et al. The molecular evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect. 2007; 13 (3): 222-35.
7.Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? Int J Med Microbiol. 2013; 303 (6-7): 324-30.
8.Centres for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. JAMA 1999; 282 (12): 1123-5.
9.Rossney AS, Shore AC, Morgan PM, et al. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) harboring the Panton-Valentine leukocidin gene (pvl) reveal that pvl is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland. J Clin Microbiol. 2007; 45 (8): 2554-63.
10. Kuo SC, Chiang MC, Lee WS, et al. Comparison of microbiological and clinical characteristics based on SCCmec typing in patients with community-onset meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteraemia. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39 (1): 22-6.
11. Brown DF, Edwards DI, Hawkey PM, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). J Antimicrob Chemother. 2005; 56 (6): 1000-18.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (2012) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. Twentieth informational supplement. CLSI document M100-S22. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
13. Andrews JM, BSAC Working Party on Susceptibility Testing. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 8). J Antimicrob Chemother. 2009; 64 (3): 454-89.
14. Harmsen D, Claus H, Witte W, et al. Typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management. J Clin Microbiol. 2003; 41: 5442-8.
15. Ridom Spaserver. [citirano 2006 Oct 3]. Dosegljivo na: http://www.ridom.de/spaserver/
16. Kondo Y, Ito T, Ma XX, et al. Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome mec type assignment: rapid identification system for mec, ccr, and major differences in junkyard regions. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 (1): 264-74.
17. McDonald RR, Antonishyn NA, Hansen T, et al. Development of a triplex real-time PCR assay for detection of Panton-Valentine leukocidin toxin genes in clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. 2005; 43 (12): 6147-9.
18. Johnsson D, Mölling P, Strålin K, et al. Detection of Panton-Valentine leukocidin gene in Staphylococcus aureus by LightCycler PCR: clinical and epidemiological aspects. Clin Microbiol Infect. 2004; 10 (10): 884-9.
19. Müller-Premru M, Strommenger B, Alikadic N, et al. New strains of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus with Panton-Valentine leukocidin causing an outbreak of severe soft tissue infection in a football team. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24 (12): 848-50.

Polona Maver Vodičar[1], Mateja Pirš[2], Romina Kofol[3], Tatjana Lejko Zupanc[4], Manica Mueller - Premru[5], Katja Seme[6], Nataša Švent - Kučina[7]

Staphylococcus aureus z zmanjšano občutljivostjo za glikopeptidne antibiotike v osrednjeslovenski regiji v obdobju 2005–2012

Staphylococcus aureus with Reduced Susceptibility to Glycopeptides in the Central Slovenian Region between 2005 and 2012

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: za vankomicin intermediarno občutljiv *Staphylococcus aureus*, za glikopeptide intermediarno občutljiv *Staphylococcus aureus*, vankomicin, tipizacija *spa*, osrednjeslovenska regija

IZHODIŠČA. Vankomicin predstavlja zdravilo izbora za zdravljenje okužb, ki jih povzroča proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA). Leta 1996 so na Japonskem prvič osamili sev *S. aureus* z zmanjšano občutljivostjo za glikopeptide. Sev se pojavlja predvsem pri bolnikih, ki so kolonizirani z MRSA in so na dolgotrajnem zdravljenju z glikopeptidi. METODE. Retrospektivno smo pregledali medicinsko dokumentacijo vseh bolnikov v osrednjeslovenski regiji, pri katerih je bila med letoma 2005 in 2012 ugotovljena kolonizacija in/ali okužba z izolati *S. aureus*, intermediarno občutljivim za vankomicin (angl. *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*, VISA) ali intermediarno občutljivim za glikopeptide (angl. *glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus*, GISA). Vse izolate VISA in GISA smo tipizirali z metodo tipizacije *spa*. Z molekularnogenetsko analizo smo primerjali izolate VISA/GISA in predhodne izolate MRSA pri istih bolnikih ter ugotavljali sorodnost bakterijskih sevov. REZULTATI. Kolonizacija ali okužba z VISA/GISA je bila ugotovljena pri skupno 24 bolnikih, zdravljenih v osrednjeslovenski regiji. Bolniki, kolonizirani z VISA/GISA, so bili večinoma težji bolniki z več pridruženimi diagnozami in dolgotrajno hospitalizacijo. Predhodna kolonizacija ali okužba z MRSA je bila prisotna pri 18 od skupno 24 bolnikov, sočasna kolonizacija in okužba z MRSA pa pri 13 bolnikih. Vsi izolati VISA/GISA so pripadali tipu *spa* t041. Kljub precejšnji sorodnosti večine sevov VISA/GISA glede na analizo gibanja hospitaliziranih bolnikov ne moremo trditi, da je prišlo do bolnišničnega prenosa izolatov. ZAKLJUČKI. Pri večini naših bolnikov je med predhodno ali aktualno hospitalizacijo verjetno prišlo do bolnišničnega prenosa MRSA tipa *spa*

[1] Asist. dr. Polona Maver Vodičar, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; polona.maver@mf.uni-lj.si

[2] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Romina Kofol, dipl. univ. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[4] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Služba za obvladovanje in preprečevanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

[5] Izr. prof. dr. Manica Mueller - Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[6] Prof. dr. Katja Seme, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[7] Asist. Nataša Švent - Kučina, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

t041, pri katerem se je naknadno pod selekcijskim pritiskom razvila zmanjšana občutljivost za glikopeptidne antibiotike.

ABSTRACT

KEY WORDS: vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*, vancomycin, *spa* typing, Central Slovenian region

BACKGROUNDS. Vancomycin is the antibiotic of choice for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. The first strain of *S. aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides was reported in Japan in 1996. These strains occur mainly in patients who are colonized with MRSA and are receiving long-term therapy with glycopeptides. METHODS. The medical records of all patients in the Central Slovenian region with colonization and/or infection with vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) or glycopeptide-intermediate *S. aureus* (GISA) were reviewed retrospectively. *Spa* typing was performed on all VISA and GISA isolates. A comparison of VISA/GISA isolates and previous MRSA isolates in the same patients was performed using molecular-genetic analysis, and similarities between bacterial strains were observed. RESULTS. Colonization or infection with VISA/GISA was detected in a total of 24 patients treated in the Central Slovenian region. Patients colonized with VISA/GISA mostly had serious underlying diseases and were hospitalized for a prolonged period of time. Previous MRSA colonization or infection was detected in 18 of 24 patients, and simultaneous MRSA colonization was detected in 13 patients. All VISA/GISA isolates belonged to *spa* type t041. Despite the considerable similarities of most VISA/GISA strains, according to the analysis of ward locations of each patient the nosocomial spread of the isolates was not likely. CONCLUSIONS. In the majority of our patients, a nosocomial transmission of MRSA *spa* type t041 probably occurred in the previous or current hospitalization, with subsequent development of reduced susceptibility to glycopeptides occurring under the selective pressure.

UVOD

Vankomicin že štiri desetletja predstavlja zdravilo izbora pri zdravljenju okužbe s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA). Kljub temu je bil prvi za vankomicin intermediarno občutljiv izolat *S. aureus* (angl. *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*, VISA) opisan šele leta 1996 na Japonskem *(1)*. Kmalu so sledile prve objave o heterorezistentnih izolatih VISA (angl. *heterogeneous vancomycin--intermediate Staphylococcus aureus*, hVISA) in proti vankomicinu odpornih izolatih *S. aureus* (angl. *vancomycin resistant Staphylococcus aureus*, VRSA), ki so sicer še vedno izjemno redki, za njimi pa tudi poročila o odpovedi zdravljenja in večji umrljivosti pri bolnikih z okužbami, povzročenimi z VISA ali hVISA *(2-6)*. Novejše metaanalize sicer kažejo, da so okužbe z VISA povezane z daljšim trajanjem okužbe, tudi na račun odpovedi zdravljenja z vankomicinom, ter posledično daljšo hospitalizacijo, ne pa tudi višjo umrljivostjo *(7, 8)*. Nova dognanja o vplivu genetskih sprememb pri izolatih VISA in hVISA na zmanjšanje virulence in večjo perzistenco podpirajo ugotovitve zadnjih metaanaliz.

Ameriški Inštitut za laboratorijsko in klinično standardizacijo (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) je zaradi vedno jasnejše povezave med visokimi minimalnimi inhibitornimi koncentracijami (MIK) vankomicina, ki pa so bile še v območju občutljivosti, in odpovedjo zdravljenja z vankomicinom ter vedno pogostejše najdbe heterorezistentnih sevov leta 2006 spremenil merila občutljivosti in odporno-

sti za vankomicin pri *S. aureus*: predhodne mejne MIK vankomicina do vključno 4 µg/ml za občutljive izolate in 32 ali več µg/ml za odporne izolate so bile znižane na do vključno 2 µg/ml za občutljive izolate in 16 ali več µg/ml za odporne izolate. Izolati z MIK vankomicina med 2 in 16 µg/ml so bili opredeljeni kot izolati z zmanjšano občutljivostjo za vankomicin *(9)*. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) je decembra 2009 objavil kriterije, s katerimi je uskladil mejne MIK vankomicina iz smernic različnih evropskih držav. Po teh kriterijih je vsak izolat *S. aureus* z MIK vankomicina do vključno 2 µg/ml interpretiran kot občutljiv za vankomicin, z MIK vankomicina več kot 2 µg/ml pa kot proti vankomicinu odporen. Glede na smernice EUCAST pa izolatov z zmanjšano občutljivostjo za vankomicin (angl. *intermediate*, I) ni *(10)*.

Čeprav so mehanizmi odpornosti proti antibiotikom pri *S. aureus* načeloma dobro znani, je poznavanje molekularnih determinant, ki določajo odpornost na vankomicin pri VISA, bistveno bolj omejeno. Za razliko od odpornosti proti meticilinu pri MRSA in odpornosti proti vankomicinu pri VRSA, kjer gre za pridobitev tuje DNA (gena *vanA* enterokokov), je zmanjšana občutljivost za vankomicin pri VISA posledica več zaporednih mutacij v regulatornih genih *S. aureus* in kompleksnih strukturnih sprememb v celični steni bakterije *(8)*. Transkripcijski profil bakterijskih proteinov naj bi se pri izolatih VISA razlikoval v nekaj sto genih oz. v skoraj 10 % vseh genov *S. aureus*, kar nakazuje, da je razvoj odpornosti proti vankomicinu kompleksen proces, ki vključuje številne spremembe na globalnem celičnem nivoju *(8)*.

Glavni dejavniki tveganja, ki so povezani z okužbo z VISA, so predvsem predhodna kolonizacija z MRSA in zdravljenje z vankomicinom *(5, 11, 12)*. Večina okužb z VISA se pojavlja pri bolnikih s težjimi osnovnimi boleznimi, kot so maligna obolenja, diabetes, ledvična odpoved in nedavni večji kirurški poseg *(13)*. Hujše okužbe, kot so endokarditis, globoki abscesi, okužbe umetnih vsadkov, pri katerih je večinoma prisotno visoko bakterijsko breme, naj bi prav tako imele vpliv na razvoj VISA in hVISA med odpovedjo zdravljenja z glikopeptidi, najverjetneje zaradi prisotnosti velikega števila mikroorganizmov in omejenega prodiranja antibiotikov v okuženo področje. V povezavi s tem nekateri podatki nakazujejo, da naj bi bile nizke serumske koncentracije vankomicina v poteku zdravljenja okužb, ki jih povzroča MRSA, prav tako povezane s pojavljanjem izolatov VISA in hVISA *(6, 13)*.

V številnih primerih so VISA odkrili pri bolnikih z dolgotrajno okužbo in odpovedjo zdravljenja z glikopeptidi *(13)*. Ob analizi predhodnih kliničnih izolatov pri teh bolnikih niso odkrili heterorezistence proti vankomicinu, ampak se je odporni izolat očitno razvil iz predhodnega za vankomicin občutljivega izolata med samim zdravljenjem z glikopeptidi. V nekaterih drugih primerih so ugotavljali bolnišnični prenos VISA, ki se je razkril v obliki bolnišničnih izbruhov, najpogosteje v enotah intenzivne terapije *(13)*.

MATERIALI IN METODE

Retrospektivno smo pregledali medicinsko dokumentacijo vseh bolnikov v osrednjeslovenski regiji, pri katerih je bila med letoma 2005 in 2012 ugotovljena kolonizacija in/ali okužba z VISA ali s *S. aureus* z zmanjšano občutljivostjo za teikoplanin ali teikoplanin in vankomicin (angl. *glycopeptide-intermediate S. aureus*, GISA). Preverili smo starost, klinično stanje bolnikov in trajanje hospitalizacije, gibanje bolnikov med hospitalizacijo, prisotnost predhodne ali sočasne kolonizacije z MRSA ter ustreznost zdravljenja z vankomicinom glede na priporočeno terapevtsko območje serumske koncentracije.

Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo je bil sum na zmanjšano občutljivost izolatov MRSA za glikopeptidne antibiotike postavljen na osnovi rasti na selektivnih gojiščih z agarjem *brain heart infusion* z dodatkom 4 mg/l ali 6 mg/l vankomicina (BHIA+VA4,6 agar) ali Mueller-Hintonovem agarju z dodatkom 5mg/l teikoplanina (MHAT agar) ali pa na osnovi pozitivnih presejalnih testov s preddifuzijsko metodo z ustreznimi antibiotičnimi diski (Rosco Diagnostica, København, Danska). Zmanjšana občutljivost za glikopeptide je bila nato opredeljena z E-testom z makrodilucijsko metodo oz. makro E-testom, pri katerem smo

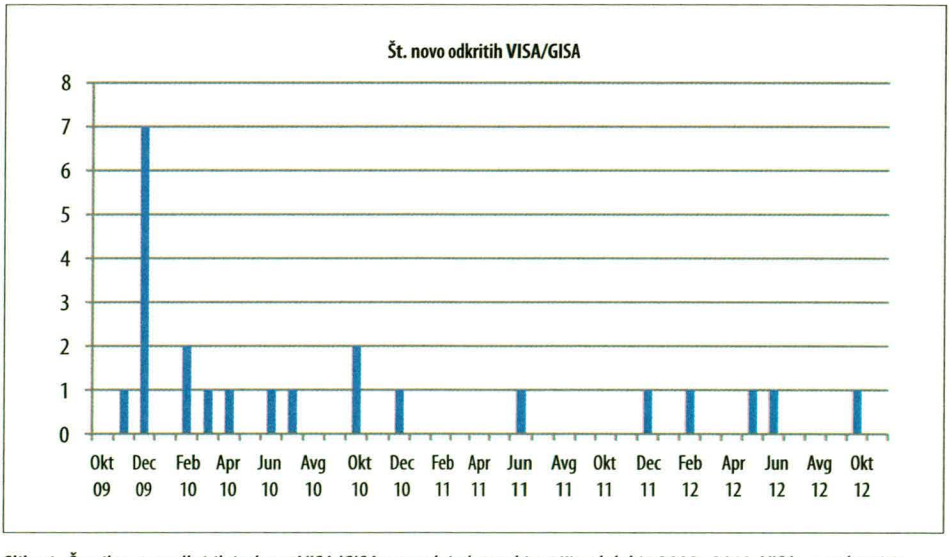
MIK vankomicina in teikoplanina določili z uporabo različno gostih bakterijskih suspenzij (0,5 in 2,0 McFarlanda), pripravljenih iz čiste bakterijske kulture *(14)*. Makro E-test, pripravljen z bakterijsko suspenzijo gostote 2,0 McFarlanda, je predstavljal presejalno metodo za ugotavljanje VISA ali VRSA, saj rezultat ne odraža dejanske MIK. Makro E-test z bakterijsko suspenzijo gostote 0,5 McFarlanda smo interpretirali po veljavnih merilih CLSI: izolat *S. aureus* je bil opredeljen kot VISA ob MIK vankomicina več kot 2 µg/ml (izolata iz leta 2005 z MIK, večjim od 2 µg/ml, sta bila zaradi leta 2006 spremenjenih meril občutljivosti naknadno opredeljena kot VISA) in MIK teikoplanina do vključno 8 µg/ml. *S. aureus* je bil opredeljen kot GISA pri MIK teikoplanina več kot 8 µg/ml.

Vse izolate VISA in GISA smo tipizirali z metodo tipizacije *spa*. Za izolacijo bakterijske DNA smo uporabili komercialni izolacijski testni komplet LightCycler® Advanced Lysis Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Nemčija) v skladu z navodili proizvajalca. Metodo tipizacije *spa*, ki temelji na sekvenčni analizi gena za protein A (*spa*) smo povzeli po Harmsenu in sodelavcih *(15)*. Iz zaporedij DNA smo določili tipe *spa* s pomočjo podatkovne baze Ridom StaphType (Ridom, Würzburg, Nemčija), ki je dostopna na spletni strani Ridom SpaServer *(16)*.

Z molekularnogenetsko analizo smo primerjali izolate VISA/GISA in predhodne izolate MRSA pri istih bolnikih ter ugotavljali sorodnost bakterijskih sevov. Iz bakterijske kulture smo DNA osamili z metodo vključitve v gel. Celokupno genomsko DNA oživljenih izolatov smo cepili z restrikcijsko endonukleazo *SmaI* in izvedli makrorestrikcijsko analizo kromosomske DNA z gelsko elektroforezo v utripajočem električnem polju (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE). Za interpretacijo vzorcev PFGE smo uporabili programsko opremo za analizo gelov BioNumerics 7 (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgija) *(17, 18)*.

REZULTATI

Med letoma 2005 in 2012 je bila kolonizacija ali okužba z VISA/GISA ugotovljena pri skupno 24 bolnikih, ki so bili zdravljeni v osrednjeslovenski regiji. Z izjemo dveh bolnikov, ki sta bila kolonizirana z VISA leta 2005, do leta 2009 nismo odkrili nobenega bolnika z VISA/GISA. Število novo odkritih bolnikov z VISA/GISA v obdobju med letoma 2009 in 2012 je prikazano na sliki 1.



Slika 1. *Število novo odkritih izolatov VISA/GISA v osrednjeslovenski regiji v obdobju 2009–2012. VISA – vankomicin intermediarno občutljiv Staphylococcus aureus (angl. vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus), GISA – Staphylococcus aureus z zmanjšano občutljivostjo za teikoplanin ali teikoplanin in vankomicin (angl. glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus).*

Pri 22 bolnikih je bila prisotna kolonizacija z VISA ali GISA, ugotovljena z nadzornimi brisi kože, žrela ali nosu; pri enem bolniku je bila GISA izolirana iz centralnega venskega katetra in je najverjetneje predstavljala kolonizacijo. Le pri enem bolniku je bila ugotovljena invazivna okužba, saj sta bila izolata VISA in GISA osamljena iz hemokultur.

Izolati so pri 10 bolnikih ustrezali kriterijem za VISA in pri 11 bolnikih kriterijem za GISA; pri dveh bolnikih smo v dveh ločenih kužninah, odvzetih v razmiku 8 ali 46 dni, osamili najprej VISA, nato pa GISA. Pri enem bolniku s pozitivnimi hemokulturami smo najprej izolirali GISA, sedem dni kasneje GISA in VISA, osem dni po prvi izolaciji pa ponovno GISA. Pri vseh bolnikih smo VISA/GISA izolirali iz skupno 42 kužnin (tabela 1).

Tabela 1. *Vrste kužnin, iz katerih so bili izolirani VISA/GISA. VISA – vankomicin intermediarno občutljiv Staphylococcus aureus (angl. vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus), GISA – Staphylococcus aureus z zmanjšano občutljivostjo za teikoplanin ali teikoplanin in vankomicin (angl. glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus).*

Vrsta kužnine (izolirana VISA/GISA)	Število
Bris kože, bris kožnih gub	13
Bris žrela	9
Bris nosu, bris nosnic	7
Bris perineja	3
Bris rektuma	3
Centralni venski kateter	1
Hemokulture	6
Skupaj	42

Pri večini bolnikov (14/24) je bil sev VISA/GISA osamljen le enkrat in iz ene nadzorne kužnine. Pri šestih bolnikih smo VISA/GISA osamili iz dveh nadzornih kužnin, od tega pri dveh bolnikih ob različnih odvzemih, z razmikom osem in 46 dni. Pri dveh bolnikih smo našli VISA/GISA v treh nadzornih kužninah istočasno, pri enem bolniku pa hkrati celo v štirih. En sam bolnik je imel ugotovljeno invazivno okužbo z VISA/GISA iz šestih hemokulturnih stekleničk, odvzetih ob štirih različnih odvzemih. Značilnosti bolnikov (starost, spol, trajanje hospitalizacije), prisotnost kolonizacije z MRSA ter ustreznost zdravljenja z vankomicinom glede na priporočeno terapevtsko območje serumske koncentracije so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. *Značilnosti bolnikov, prisotnost kolonizacije z MRSA in izmerjene serumske koncentracije vankomicina med zdravljenjem. MRSA – proti meticilinu odporni Staphylococcus aureus (angl. methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA), VISA – vankomicin intermediarno občutljiv Staphylococcus aureus (angl. vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus), GISA – Staphylococcus aureus z zmanjšano občutljivostjo za teikoplanin ali teikoplanin in vankomicin (angl. glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus).*

Značilnosti bolnikov	n = 24
Povprečna starost	63,8 let (razpon: 29–88 let)
Moški spol	9/24 (37,4 %)
Ženski spol	15/24 (62,5 %)
Trajanje hospitalizacije	29,7 dni (razpon: 3–97 dni)
Predhodna hospitalizacija	14/24 (58,3 %)

Značilnosti bolnikov	**n = 24**
Predhodno odvzete nadzorne kužnine na MRSA	**n = 22**
Predhodna kolonizacija ali okužba z MRSA	18/22 (81,8 %)
Sočasna kolonizacija ali okužba z MRSA	13/22 (54,2 %)
Povprečen čas med prvim dnevom kolonizacije z MRSA in prvim dnevom kolonizacije z GISA/VISA	45 dni (razpon: 0–287)
Odvzete nadzorne kužnine po kolonizaciji z VISA/GISA	**n = 11**
Brez kolonizacije z MRSA	4/11 (36,4 %)
Kolonizacija z MRSA ob prvem naslednjem odvzemu	5/11 (45,5 %)
Kolonizacija z MRSA kadar koli kasneje	7/11 (63,6 %)
Predhodno zdravljenje z vankomicinom	**n = 12**
Izmerjen nivo vankomicina	10/12
< 7 µmol/L	2/10
7–10,5 µmol/L	4/10
10,5–14 µmol/L	2/10
> 14 µmol/L	2/10

Minimalni inhibitorni koncentraciji, ki inhibirata rast 50 % oz. 90 % testiranih sevov (MIK_{50} in MIK_{90}) vankomicina pri VISA in GISA sta bili 3 µl/ml in 4 µl/ml. MIK_{50} in MIK_{90} teikoplanina pri GISA sta bili 12 µl/ml in 16 µl/ml.

Bolniki, kolonizirani z VISA/GISA, so bili večinoma težji bolniki z več pridruženimi diagnozami: kar 15 od 24 (62,5 %) je bilo srčno-žilnih bolnikov, 14 (58,3 %) jih je imelo v obdobju pred kolonizacijo z VISA/GISA opravljen operativni poseg, šest bolnikov (25 %) je imelo diagnosticirano rakavo obolenje, štirje (16,7 %) pa so imeli v telesu umetni vsadek. Sedem bolnikov (29,2 %) je umrlo v obdobju dveh mesecev po izolaciji VISA/GISA.

Metoda tipizacije *spa* izolatov VISA in GISA je vse naše izolate uvrstila v tip *spa* t041. Z molekularnogenetskimi analizami smo odkrili precejšnjo sorodnost večine sevov VISA/GISA. Iz dendrograma, ki je vseboval vse izolate VISA in GISA in vse razpoložljive izolate MRSA pri istih bolnikih, je bilo mogoče razbrati, da vsi izolati z izjemo dveh bolnikov tvorijo isti podtip, saj so se med seboj razlikovali le za en do največ štiri genetske fragmente, kar jih uvršča med sorodne in epidemiološko povezane seve. Vendar glede na analizo gibanja hospitaliziranih bolnikov ne moremo trditi, da je prišlo do bolnišničnega prenosa izolatov VISA/GISA, saj so bili bolniki večinoma hospitalizirani na različnih oddelkih in v različnih časovnih obdobjih.

RAZPRAVA

Ugotovitve retrospektivne analize kliničnega stanja bolnikov v osrednjeslovenski regiji, pri katerih je bila med letoma 2005 in 2012 ugotovljena kolonizacija in/ali okužba z VISA/GISA, so v skladu s predhodnimi raziskavami, ki so ugotavljale, da se okužbe z VISA pojavljajo pri bolnikih s težjimi osnovnimi boleznimi *(13)*. Bolniki, kolonizirani z VISA/GISA, so bili v povprečju stari 63,8 let (starostni razpon: 29–88 let) in so bili ob odkritju kolonizacije z VISA/GISA hospitalizirani že dlje časa, v povprečju 29,7 dni (razpon: 3–97 dni). Med njimi je bilo 62,5 % bolnikov z znano srčno-žilno boleznijo, več kot polovica (58,3 %) pa je imela v obdobju pred kolonizacijo z VISA/GISA opravljen operativni poseg. Smrtnost v obdobju dveh mesecev po osamitvi VISA/GISA je bila 29,2 %.

Glavni dejavniki tveganja, ki so povezani z okužbo ali kolonizacijo z VISA, so predvsem predhodna kolonizacija z MRSA in zdravljenje z vankomicinom *(5, 11, 12)*. Predhodna kolonizacija ali okužba z MRSA je bila v naši raziskavi ugotovljena pri 18 od skupno 24 bolnikov, sočasna kolonizacija in okužba z MRSA (skupaj s kolonizacijo z GISA/VISA) pa pri 13 bolnikih. Samo štirje bolniki niso imeli zabeležene nobene predhodne ali sočasne kolonizacije ali okužbe z MRSA. Polovica bolnikov v naši analizi (12/24) je v obdobju pred identifikacijo VISA/GISA prejemala vankomicin (tabela 2). Serumske koncentracije vankomicina so bile med zdravljenjem z vankomicinom določene pri 10 bolnikih, od tega sta imela dva bolnika serumsko koncentracijo vankomicina pod priporočeno mejo 7 µmol/L. Za zdravljenje težjih okužb je priporočeno terapevtsko območje med 10,5 in 14 µmol/L, vendar sta imela le dva bolnika serumsko koncentracijo vankomicina v tem območju; serumska koncentracija pri šestih bolnikih ni dosegala meje 10,5 µmol/L, medtem ko je serumska koncentracija vankomicina pri dveh bolnikih presegala 14 µmol/L. Čeprav zdravljenje z vankomicinom predstavlja največji dejavnik tveganja za razvoj odpornosti *S. aureus* proti glikopeptidnim antibiotikom, novejše raziskave dokazujejo, da lahko tudi drugi antibiotiki - predvsem betalaktamski antibiotiki, pa tudi rifampicin ali daptomicin - inducirajo podoben fenotip *S. aureus* in posledično nastanek VISA *(8)*.

Kljub precejšnji sorodnosti večine sevov VISA/GISA glede na analizo gibanja hospitaliziranih bolnikov ne moremo trditi, da je prišlo do bolnišničnega prenosa izolatov. Možnost bolnišničnega prenosa je bila glede na gibanje bolnikov med hospitalizacijo identificirana le pri dveh parih bolnikov: pri enem paru bolnikov, ki sta bila istočasno hospitalizirana na kirurškem oddelku, sicer ni bila predhodno odkrita nobena kolonizacija z MRSA. Pri prvem bolniku je bila kolonizacija z GISA prisotna v vseh odvzetih nadzornih brisih (bris nosu, kože in žrela), pri drugem pa je bil izolat GISA prisoten le na konici CVK. Pri drugem paru bolnikov, ki sta bila hospitalizirana v enoti intenzivne terapije, je verjetnost prenosa GISA še nekoliko manjša. Prvi bolnik - morebitni vir kolonizacije z GISA - je bil predhodno koloniziran z MRSA, sedem dni pred identifikacijo GISA pa so bile v izoliranem sevu iz brisa nosu in aspirata traheje zaznane mutante z zmanjšano občutljivostjo za glikopeptide. Pri novo kolonizirani bolnici z istega oddelka so bili predhodno odvzeti brisi na MRSA negativni, ob pojavu odpornosti pa je bil najprej izoliran sev VISA, šele nekaj dni kasneje pa tudi GISA.

Proti bolnišničnemu prenosu VISA/GISA govori tudi dejstvo, da je bila velika večina bolnikov (18/24) že predhodno kolonizirana z MRSA. Za razliko od nekaterih predhodnih raziskav, ki ob analizi predhodnih kliničnih izolatov pri bolnikih z VISA niso odkrile nobene heterorezistence proti vankomicinu, smo pri naših bolnikih zaznali pojavljanje mutant z zmanjšano občutljivostjo za glikopeptidne antibiotike pri treh naših bolnikih pred identifikacijo VISA/GISA, pri treh bolnikih ob identifikaciji VISA/GISA (v istočasno odvzeti nadzorni kužnini z drugega odvzemnega mesta) in pri treh bolnikih ob odvzemu nadzornih kužnin v obdobju po identifikaciji VISA/GISA *(13)*. Tudi ta ugotovitev govori v prid razlagi, da se je večina izolatov VISA/GISA razvila iz predhodnih izolatov MRSA.

Metoda tipizacije *spa* je vse izolate VISA/GISA uvrstila v tip *spa* t041. Glede na molekularno-epidemiološko analizo geografske distribucije invazivnih okužb s *S. aureus* v Evropi je tip *spa* t041 najpogostejši krožeči tip *spa* MRSA v Sloveniji *(19)*. Enak tip *spa*, ki je tvoril močan severnobalkanski oz. jadranski skupek, kot so to poimenovali avtorji raziskave, je bil najpogosteje identificiran tip *spa* MRSA tudi v Italiji in na Hrvaškem ter drugi najpogosteje identificirani tip *spa* MRSA v Avstriji in na Madžarskem *(19)*. Nedavno so dokazali, da se večina heterorezistentnih sevov VISA (hVISA) razvije ravno iz tipa *spa* t041 in da je prevalenca protimikrobne odpornosti pri t041 večja v primerjavi z drugimi tipi *spa (20, 21)*.

Glede na naše rezultate je torej bolj od bolnišničnega prenosa VISA/GISA verjetna trditev, da je pri večini naših bolnikov med predhodno ali aktualno hospitalizacijo prišlo do bolnišničnega prenosa MRSA tipa *spa* t041, pri katerem se je naknadno pod selekcijskim pritiskom razvila zmanjšana občutljivost za glikopeptidne antibiotike.

LITERATURA

1. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother. 1997; 40 (1): 135–6.
2. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet. 1997; 350 (9092): 1670–3.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin – United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002; 51 (26): 565–7.
4. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene. N Engl J Med. 2003; 348 (14): 1342–7.
5. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997–2001. Clin Infect Dis. 2003; 36 (4): 429–39.
6. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, et al. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2004; 38 (3): 448–51.
7. van Hal SJ, Paterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55 (1): 405–10.
8. Howden BP, Peleg AY, Stinear TP. The evolution of vancomycin intermediate Staphylococcus aureus (VISA) and heterogenous-VISA. Infect Genet Evol [internet]. 2013 [citirano 2003 Sep 22]. Dosegljivo na: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134813001366
9. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2007; 44 (9): 1208–15.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013 [internet]. 2013 [citirano 2013 Sep 22]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_3.1.pdf
11. Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin. Clin Infect Dis. 2004; 39 (4): 539–45.
12. Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus with reduced vancomycin susceptibility. Clin Infect Dis. 2004; 38 (4): 521–8.
13. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, et al. Reduced vancomycin susceptibility in Staphylococcus aureus, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. Clin Microbiol Rev. 2010; 23 (1): 99–139.
14. Wootton M, MacGowan AP, Walsh TR, et al. A multicenter study evaluating the current strategies for isolating Staphylococcus aureus strains with reduced susceptibility to glycopeptides. J Clin Microbiol. 2007; 45 (2): 329–32.
14. Harmsen D, Claus H, Witte W, et al. Typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management. J Clin Microbiol. 2003; 41 (12): 5442–8.
16. Ridom SpaServer [internet]. Würzburg: Ridom GmbH. 2005 [citirano 2013 Sept 22]. Dosegljivo na: http://www.ridom.de/spaserver/
17. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol. 1995; 33 (9): 2233–9.
18. van Belkum A, Tassios PT, Dijkshoorn L, et al. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology. Clin Microbiol Infect. 2007; 13 Suppl 3: 1–46.
19. Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, et al. Geographic distribution of Staphylococcus aureus causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. PLoS Med [internet]. 2010 [citirano 2013 Sep 22]; 7 (1). Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2796391/
20. Monaco M, Sanchini A, Grundmann H, et al. Vancomycin-heteroresistant phenotype in invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates belonging to spa type 041. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010; 29 (7): 771–7.
21. Gagliotti C, Monaco M, Sabia C, et al. Staphylococcus aureus in a northern Italian region: phenotypic and molecular characterization. Scand J Infect Dis. 2012; 44 (1): 24–8.

Maja Rupnik[1], Maja Sočan[2], Božena Kotnik Kevorkijan[3], Tatjana Lejko - Zupanc[4]

Clostridium difficile in okužbe, povezane z zdravstvom, v Sloveniji

Healthcare-Associated Infections with Clostridium difficile in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Clostridium difficile*, epidemiologija, spremljanje okužb, driska

Posredni ali neposredni stik z zdravstvenim sistemom je pomemben dejavnik tveganja za razvoj okužbe s *Clostridium difficile*, ki se najpogosteje kaže kot driska ali kolitis, redkeje pa kot psevdomembranozni kolitis. V prispevku bodo predstavljeni rezultati različnih študij o okužbah s *C. difficile* v Sloveniji na področju spremljanja okužbe, števila primerov glede na opravljene mikrobiološke preiskave, razporeditve ribotipov *C. difficile* in kolonizacijo s *C. difficile* pri hospitaliziranih bolnikih, bolnikih ob sprejemu ter v domovih za starejše občane.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Clostridium difficile*, epidemiology, surveillance, diarrhoea

Direct or indirect contact with health care institutions is one of the important risk factors for the development of *Clostridium difficile* infections with symptoms ranging from diarrhoea to colitis or pseudomembranous colitis. In the following paper, we present an overview of studies on CDI in Slovenia. These include the estimations of *C. difficile* infections according to surveillance reporting and microbiological tests, the distribution of ribotypes, and the colonization rates of *C. difficile* in hospitalized patients, patients at admission, and in retirement homes.

[1] Prof. dr. Maja Rupnik, univ. dipl. biol., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Center za mikrobiologijo, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Center odličnosti za integrirane pristope v kemiji in biologiji proteinov, Jamova cesta 39, 1000 Ljubljana; maja.rupnik@zzv-mb.si

[2] Doc. dr. Maja Sočan, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[3] Asist. mag. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med., Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[4] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Clostridium difficile je anaerobna sporogena bakterija, ki povzroča okužbe pri bolnikih s porušenim ravnovesjem črevesne mikrobiote. Simptomi so lahko lažja driska, kolitis ali psevdomembranozni kolitis, ki lahko preide v ileus in perforacijo črevesa. Pogost zaplet so ponovitve okužbe *(1)*.

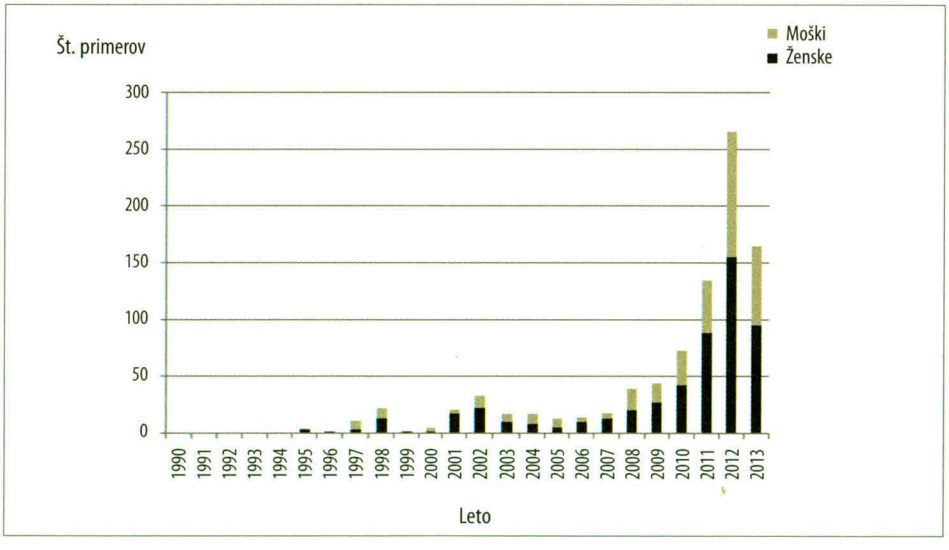
Bolnišnice in ustanove za dolgotrajno oskrbo so eden od pomembnih rezervoarjev za okužbo s *C. difficile* (OCD) *(2-4)*. Tukaj se spore endemičnih sevov lahko zadržujejo v okolju dlje časa in povzročajo posamezne okužbe. V primeru virulentnejših sevov in/ali pomanjkljive bolnišnične higiene pa se lahko razvijejo manjši ali večji izbruhi. Učinkovito klinično prepoznavanje, hitra in pravilna laboratorijska diagnostika ter ukrepi za nadzorovanje okužb so zmanjšali število bolnišničnih OCD. Tudi v takih razmerah pa se v bolnišnici še zmeraj pojavljajo primeri OCD, vneseni iz domačega okolja *(5)*. Ameriška študija je pokazala, da je 94 % OCD povezanih z zdravstvenim sistemom, a da 75 % bolnikov ob pojavu OCD ni bilo hospitaliziranih *(6)*.

V tem prispevku bomo predstavili podatke z zakonom predpisanega epidemiološkega spremljanja OCD in opisali nekaj študij o OCD, povezanih z zdravstvom, v Sloveniji. Čeprav so bile razmere še pred kratkim stabilne, bomo v tem prispevku prikazali, da število okužb v Sloveniji narašča in da so se pričeli širiti sevi s povišano virulenco. Treba bi bilo izboljšati prepoznavanje, prijavljanje in spremljanje OCD.

NARAŠČANJE ŠTEVILA PRIJAV OKUŽB S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Zakon o nalezljivih boleznih (ZNB; Uradni list št. 69/1995) in Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje (Uradni list št. 16/99) predpisujeta prijavo akutnega gastroenterokolitisa (GEK) po povzročiteljih, kar zajema prijavo okužb s *C. difficile*. Zdravnik ali laboratorij, ki je okužbo s *C. difficile* identificiral, sta obvezana, da v treh dneh sporočita podatke, kot jih predpisuje prijavni obrazec. Okužbo s *C. difficile* se prijavlja območnemu zavodu za zdravstveno varstvo v skladu s predpisano definicijo *(7)*.

V skoraj 24-letnem obdobju (l. 1. 1990-1. 8. 2013) je bilo prijav bolnikov z OCD 900. Okuženih je bilo več žensk (534, 59,3 %) kot moških (366, 40,6 %). Najvišja prijavna incidenca je bila pri starejših od 75 let. Število prijav OCD je v skokovitem porastu (slika 1). V prvem desetletju (1990-1999) je bilo prijavljenih vsega skupaj 40 bolnikov, v drugem



Slika 1. *Število prijavljenih primerov okužbe s Clostridium difficile v Sloveniji. Podatki za leto 2013 so zajeti do avgusta 2013. Prve prijave so zabeležene leta 1995.*

(2000–2009) 221 in v zadnjih štirih letih (2010-1. 8. 2013) 639 bolnikov. Po podatkih v prijavnem sistemu je bilo v bolnišnico sprejetih 648 bolnikov (72 % vseh), pri 14 se je OCD iztekla s smrtjo bolnika.

Vzrokov za večje število prijav OCD je verjetno več. Boljša osveščenost in prepoznava bolnikov z OCD, izboljšane diagnostične možnosti in ne nazadnje spremembe v epidemiologiji *C. difficile* (pojav določenih sevov) so vplivali na porast incidenčnih stopenj v slovenskem prostoru. Ocenjujemo pa, da je breme OCD v Sloveniji podcenjeno – po eni strani, ker se ne izvaja diagnostika povzročiteljev drisk, zlasti v domačem okolju, oz. se bolezni ne prepozna, in po drugi, ker se potrjeni primeri ne prijavijo.

ŠTEVILO OKUŽB S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* V SLOVENIJI – MEDNARODNE RAZISKAVE

V evropskem prostoru sta bili narejeni dve obsežni presečni raziskavi o pogostnosti okužb s *C. difficile* in genotipih, ki so prisotni v različnih evropskih državah. Prva, v katero Slovenija ni bila vključena, je potekala dva meseca leta 2005, sodelovalo pa je 14 držav *(8)*. V drugi, ki je potekala novembra 2008, je med 34 državami sodelovala tudi Slovenija, vključeni pa so bili trije laboratoriji *(9)*. Nacionalni koordinator v vsaki državi je zbral vse seve, izolirane v obdobju enega meseca, in jih brez dodatnega preverjanja poslal nizozemskemu koordinatorju študije. V Sloveniji je bilo zbranih in poslanih 9 sevov. Od teh dva nista porastla, eden ni bil *C. difficile*, preostali pa so bili uvrščeni v ribotipe 014 (trije), 017 (eden), 018 (eden) in 078 (eden). Sodelujoči laboratoriji so izpolnjevali tudi vprašalnik, ki je med drugim zahteval število vseh preiskav na *C. difficile*, število bolnišnično oskrbnih dni in število sprejemov. V tem mesecu je bilo v treh slovenskih laboratorijih (Ljubljana, Maribor, Celje) testiranih 123 bolnikov, od teh je bilo 24 pozitivnih (20 %). Podatki so bili na razpolago samo za 10 bolnikov, od teh je imel eden težji potek bolezni. Glede na podatke naj bi bilo 67 % okužb povezanih z zdravstvom, 33 % pa doma pridobljenih.

Letos v Evropi poteka tudi študija EUCLID, katere cilj je zbrati vse neformirane vzorce blata, ki so bili v posamezni državi prejeti v katero koli testiranje v izbranih mikrobioloških laboratorijih. Vse vzorce zbere in na *C. difficile* testira laboratorij nacionalnega koordinatorja, ki nato koordinatorju raziskave javi število vseh vzorcev, število naročenih testov na *C. difficile* in število dejansko pozitivnih vzorcev. Presečna raziskava je potekala en dan v zimskem obdobju in en dan v poletnem obdobju. V zimskem obdobju smo v izbranem dnevu v Sloveniji v dveh laboratorijih (Ljubljana in Maribor) prejeli v testiranje skupno 16 neformiranih vzorcev blata, od katerih nobeden ni bil pozitiven na *C. difficile*. V poletnem obdobju pa sta v enem dnevu ista laboratorija prejela v testiranje 10 neformiranih vzorcev. Za tri od njih je bila zahtevana preiskava na *C. difficile*, samo eden je bil pozitiven.

ŠTEVILO OKUŽB S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* V SLOVENIJI GLEDE NA ŠTEVILO OPRAVLJENIH MIKROBIOLOŠKIH DIAGNOSTIČNIH PREISKAV

Raziskava, ki je veliko doprinesla k poznavanju števila OCD v Sloveniji, je bila izvedena leta 2012. V njej je sodelovalo vseh osem laboratorijev, ki v Sloveniji izvajajo laboratorijsko diagnostiko na *C. difficile*. Laboratoriji so za dve obdobji (december 2011–januar 2012 in julij–avgust 2012) posredovali podatke o vseh opravljenih testiranjih, številu pozitivnih testov, starost in spol bolnikov s *C. difficile* ter število (tip) naročnika preiskave.

V zimskem obdobju je bilo v vseh laboratorijih testiranih 860 vzorcev, od katerih je bilo pozitivnih 154 (17,9 %). V poletnem obdobju je bilo skupno testiranih 747 vzorcev, od katerih so bili 103 pozitivni (13,7 %). Odstotek pozitivnih vzorcev v posameznem laboratoriju se je gibal od 6,2 do 43,2 %. V zimskem obdobju nista imela pozitivnih vzorcev Zavod za zdravstveno varstvo (ZZV) Nova Gorica in ZZV Koper, v poletnem pa samo ZZV Koper. Pošiljatelji so bili večinoma (99,5 %) bolnišnice, le manjše število vzorcev je bilo poslanih iz ambulant ali domov starejših občanov.

Skupno smo v raziskavi z ribotipizacijo karakterizirali 252 sevov in jih uvrstili v 42

ribotipov. V zimskem obdobju je bilo tipiziranih 149 sevov (35 ribotipov) in v poletnem obdobju 103 sevi (22 ribotipov). Več kot polovica vseh sevov (60,3 %; 152 od 252) je bila uvrščena v samo dva ribotipa, in sicer 027 in 014/020. Ribotip 027 je močno prevladoval v laboratorijih iz severovzhodne Slovenije. Ta rezultat kaže na pojav in hitro širjenje seva 027 pri nas. V obdobju 2008–2010 je bil ribotip 014/020 najpogostejši v Sloveniji, medtem ko med 1078 tipiziranimi sevi v tem obdobju ribotipa 027 nismo zaznali *(10)*.

DELEŽ OKUŽB S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* PRI HOSPITALIZIRANIH BOLNIKIH Z DRISKO

Ena od težav diagnostike okužb s *C difficile* je njihovo neprepoznavanje s strani zdravnikov. V raziskavi, ki so jo v Španiji izvedli Alcala in sodelavci, so v referenčnem laboratoriju ponovno pregledali na *C. difficile* vse vzorce neformiranega blata (n = 807), ki so jih v enem dnevu v katero koli diagnostično analizo dobili laboratoriji po vsej državi (n = 117) *(11)*. Ugotovili so, da sta bili dve izmed treh okužb neprepoznani, in sicer manjši del zaradi lažno negativnih mikrobioloških izvidov, večji del (47,6 % vzorcev) pa, ker preiskava na *C. difficile* sploh ni bila zahtevana.

Da bi pridobili podatke o številu bolnikov z drisko v bolnišnici in deležu bolnikov s *C. difficile*, smo v Slovenji izvedli študijo HANCDIS (angl. *Hospital Associated Nonreported Clostridium difficile Infection in Slovenia*). Sodelovala sta oba univerzitetna klinična centra, Onkološki inštitut, Splošna bolnišnica Celje in Klinika Golnik. Raziskava je vključevala enodnevno in enotedensko vzorčenje. Koordinatorji v posamezni bolnišnici (ali na oddelku znotraj bolnišnice) so v enem dnevu (ali enem tednu) raziskave pri vseh bolnikih z drisko odvzeli vzorec blata ne glede na znan ali neznan vzrok driske. V dnevnem vzorčenju je bilo zaznanih 42 bolnikov z drisko, od teh je bilo sedem (16,7 %) pozitivnih. Glede na število zasedenih postelj v bolnišnici (oz. posameznem oddelku) na dan raziskave je bil delež bolnikov z drisko 0,66–5,6 %, delež bolnikov s toksigenim *C. difficile* pa 0,36–1,2 % vseh hospitaliziranih bolnikov v določeni bolnišnici. Po pričakovanju je bil delež bolnikov s *C. difficile* najvišji na Onkološkem inštitutu, saj gre za populacijo s povečanim tveganjem. Ugotovljeni ribotipi so bili raznoliki in ne kažejo na bolnišnične prenose.

V tedenskem vzorčenju smo na istih lokacijah (razen Splošne bolnišnice Celje) identificirali le 32 bolnikov z drisko, od katerih jih je bilo 10 (31,25 %) pozitivnih na *C. difficile*. Izmed teh desetih sta dva bolnika imela netoksigeni sev *C. difficile*, osem pa toksigenega. Ker za tedensko vzorčenje ni znano število bolnikov, deleži bolnikov z drisko niso podani.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE PRI ODRASLIH IN PEDIATRIČNIH BOLNIKIH OB SPREJEMU V BOLNIŠNICO

V dvomesečnem obdobju (december 2010 in januar 2011) smo izvedli raziskavo detekcije bakterije *C. difficile* pri pacientih iz dveh različnih starostnih skupin, hospitaliziranih v dveh kliničnih centrih (predvsem odrasla populacija na Oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja UKC Maribor in pediatrični pacienti Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana) *(12)*. Prisotnost *C. difficile* smo ugotavljali z osamitvijo povzročitelja v kulturi in nekomercialno molekularno detekcijo gena za B (dokaz toksinogenih sevov) ter za *C. difficile* specifično 16S rDNA z metodo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polimerase chain reaction*, PCR) v realnem času.

Pri bolnikih je bil ne glede na prisotnost ali odsotnost driske odvzet vzorec blata v 24–48 urah po pričetku hospitalizacije. V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (UKC MB) je bilo vključenih 131 pacientov, starih 1–90 let (prevladovali so bolniki, starejši od 50 let), med katerimi je bilo 15 (11,5 %) pozitivnih na *C. difficile*. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKC LJ) je bilo v študijo vključenih 71 bolnikov, starih od enega meseca do devet let (prevladovali so bolniki, stari do 1,5 leta), med katerimi je bilo 7 (9,8 %) pozitivnih na *C. difficile*. Seve iz UKC LJ smo uvrstili v štiri ribotipe, od teh se trije (014/020, SLO009, 010) ujemajo z ribotipi, najdenimi v UKC MB, kjer je

bilo skupaj najdenih 11 ribotipov. Prisotnost bakterije *C. difficile* v obeh populacijah na začetku hospitalizacije je bila primerljiva in nizka. Število pozitivnih bolnikov je sicer majhno, vendar rezultati kažejo na to, da je raznolikost genotipov pri starejši populaciji večja kot pri mlajši.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

Na UKC LJ so izvedli raziskavo, v kateri so ugotavljali klinične značilnosti bolnikov s *C. difficile*. Med oktobrom 2007 in aprilom 2011 je bila OCD potrjena pri 279 bolnikih. Razpon incidence v teh letih je bil 3,8–10 bolnikov na 10.000 sprejemov. Ugotovljenih je bilo 70 različnih ribotipov, najpogostejši je bil 014/020 (22 %). Delež v literaturi opisanih visokovirulentnih ribotipov (015, 017, 027, 056 in 078/126) je znašal 9 %, med njimi je tudi ribotip 027 (1,4 %). Povprečna starost bolnikov je bila 55,9 let, največji delež so predstavljali bolniki, stari 75 in več let (32 %). V sedemmesečnem obdobju (2010–2011) je bilo vključenih 47 bolnikov, od teh je 40 % imelo lažjo, 60 % pa težjo drisko. Pri 66 % bolnikov se je okužba pojavila v domačem okolju. Izolirani sevi so bili tipizirani in uvrščeni v 24 ribotipov. Nekateri med njimi so bili povezani s težjim potekom bolezni (npr. SLO 110, 015, 017, 027, 056, 078/126). V tem obdobju ni bilo smrti zaradi OCD *(13)*.

IZBRUHI, POVZROČENI S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, V SLOVENIJI

Visok delež sevov ribotipa 027 ter visok delež pozitivnih vzorcev v nekaterih laboratorijih v severovzhodni Sloveniji kažeta na verjetno prisotnost izbruhov s tem ribotipom. V Sloveniji je bil prijavljen en sam izbruh s *C. difficile (14)*. Leta 2011 je v okviru izbruha zbolelo 20 bolnikov, zdravljenih v UKC MB. Izbruh ter njegovo obvladovanje bo opisan v prispevku B. Kotnik Kevorkijan in sodelavcev.

Čeprav razpolagamo z ustnim podatkom, da se je OCD pojavljala v obliki dolgotrajnega izbruha tudi v drugih bolnišničnih okoljih, prijav ni bilo. Uradni podatki ne odsevajo dejanskega stanja in zbujajo napačen vtis neproblematičnosti *C. difficile* v Sloveniji.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE V DOMOVIH ZA STAREJŠE OBČANE

Domovi za starejše občane (DSO) in druge ustanove za dolgotrajno socialnovarstveno in zdravstveno oskrbo so ustanove, kjer pričakujemo velik odstotek koloniziranih posameznikov, saj gre za starejše, ki so bolj verjetno v večkratnem stiku z bolnišnico oz. imajo kronična obolenja, ki zvišujejo tveganje za OCD *(2, 3)*.

V letu 2013 smo v dveh domovih za starejše občane s področja Ljubljane določali kolonizacijo varovancev s *C. difficile*. Kot v večini preostalih raziskav smo tudi v tej bakterijo *C. difficile* zaznavali z osamitvijo v kulturi in molekularnimi metodami. V enem izmed DSO nobeden izmed 30 varovancev, vključenih v raziskavo, ni bil koloniziran s *C. difficile*. V drugem DSO je bilo pozitivnih pet izmed 30 vzorcev (16,7 %). V treh izmed teh petih vzorcev so bili prisotni netoksinogeni sevi, v dveh pa toksinogeni. Ribotip smo lahko določili samo za štiri vzorce. Ugotovljeni ribotipi so bili 011/049, 010 in SLO 188; slednjemu sta pripadala dva seva. Ugotovljeni ribotipi so med 20 najpogostejšimi med kliničnimi izolati.

Rezultati so primerljivi s podobno študijo, izvedeno v Nemčiji, kjer so preiskali 11 DSO. V treh ni bilo bolnikov, koloniziranih s *C. difficile*, v drugih pa je odstotek variiral od 2,6 do 10 % *(3)*.

ZAKLJUČKI

Glede na rezultate raziskav, predstavljene v tem prispevku, in maloštevilne objavljene članke o OCD v Sloveniji lahko zaključimo, da tudi v Sloveniji prihaja do sprememb v epidemiologiji, predvsem v smislu pojava bolj virulentnih sevov, izbruhov ter naraščanja števila okužb. Vendar ima večina okužb še zmeraj blag potek. Naraščanje števila prepoznanih in diagnosticiranih OCD je deloma posledica boljšega javljanja, deloma pa verjetno tudi posledica večjega števila okužb.

LITERATURA

1. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2009; 7 (7): 526-36.
2. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis. 2007; 45 (8): 992-8.
3. Arvand M, Moser V, Schwehn C, et al. High prevalence of Clostridium difficile colonization among nursing home residents in Hesse, Germany. PLoS One. 2012; 7 (1): e30183.
4. Lessa FC, Gould CV, McDonald CL. Current Status of Clostridium difficile Infection Epidemiology. Clin Infect Dis. 2012; 55 Suppl 2: S65-S70.
5. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al. Characterisation of Clostridium difficile hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. PLoS Med. 2012; 9 (2): e1001172.
6. McDonald LC, Lessa F, Sievert D, et al. Vital Signs: Preventing Clostridium difficile Infections. MMWR. 2012; 61 (9): 157-62.
7. Sočan M, Šubelj M. Definicije prijavljivih nalezljivih bolezni za namene epidemiološkega spremljanja [internet]. Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana, 2012 [citirano 2013 Oct 13]. Dostopno na: http://www.ivz.si/gradiva_nalezljive_bolezni?pi=5&_5_Filename=5472.pdf&_5_MediaId=5472&_5_AutoResize=false&pl=105-5.3.
8. Barbut F, Mastrantonio P, Delmee M, et al. Prospective study of Clostridium difficile infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. Clin Microbiol Infect. 2007; 13 (11): 1048-57.
9. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011; 377 (9759): 63-73.
10. Janezic S, Ocepek M, Zidaric V, et al. Clostridium difficile genotypes other than ribotype 078 that are prevalent among human, animal and environmental isolates. BMC Microbiol. 2012; 12 (1): 48.
11. Alcalá L, Martín A, Marín M, et al. The undiagnosed cases of Clostridium difficile infection in a whole nation: where is the problem? Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (7): 204-13.
12. Zidarič V, Škrlec J, Kotnik - Kevorkijan B, et al. Colonization with Clostridium difficile upon admission to the hospital. V: Janežič S, Benčina M, Rupnik M et al (eds). 9th Congress of the Slovenian Biochemical Society and 5th Congress of the Slovenian Microbiological Society with International Participation and 3rd CEFORM (Central European Forum for Microbiology); 2011 Oct 12th-15th; Maribor: Zavod za zdravstveno varstvo, 2011, p. 232.
13. Grahor A, Gorenc M, Rupnik M, et al. Clinical and molecular epidemiology of Clostridium difficile - associated diarrhoea at an University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia. 22nd ECCMID, ESCMID, London 31.March - 3. April. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (s3): P2234.
14. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2011 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 2012 [citirano 2013 Oct 13]. Dostopno na: http://www.ivz.si/gradiva_nalezljive_bolezni?pi=5&_5_Filename=6179.pdf&_5_MediaId=6179&_5_AutoResize=false&pl=105-5.3

Božena Kotnik Kevorkijan[1], Ksenija Ekart Koren[2], Marina Klasinc[3], Nadja Orešič[4], Sandra Janežič[5], Maja Rupnik[6]

Bolnišnični izbruh okužb z bakterijo *Clostridium difficile* v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor

Hospital Outbreak with Bacteria Clostridium difficile in University Medical Centre Maribor

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Clostridium difficile*, izbruh, tipizacija, preprečevanje, izolacijski ukrepi, ribotip 027

Bakterija *Clostridium difficile* je eden najpomembnejših povzročiteljev okužb, povezanih z zdravstvom. Kljub uvedbi ukrepov za preprečevanje prenosa nam na Oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor ni uspelo preprečiti izbruha okužb, povzročenih z bakterijo *Clostridium difficile*. Ključni ukrep za obvladanje izbruha je bilo zaprtje oddelka. Zboleli so bolniki iz skupin z visokim tveganjem, klinični potek je bil v večini primerov blag do zmerno težek, umrljivost je bila 5 %. Glavna vzroka za pojav izbruha sta bila slabe prostorske razmere za nastanitev in izolacijo bolnikov ter pomanjkanje zdravstvenih delavcev na oddelku.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Clostridium difficile*, outbreak, typing, control measures, isolation, ribotyp 027

Clostridium difficile is considered to be one of the leading causes of healthcare-associated infections. At the Department of Infectious Diseases in University Medical Centre Maribor a *Clostridium difficile* outbreak took place despite the implementaion of infection control measures. The crucial measure to stop the outbreak was ward closure. All the patients involved were from the high risk groups and had mild to moderate disease. Fatal outcome was noticed in 5% patients. The main reasons for the occurrence of the outbreak were bad accommodation possibilities on the ward as well as shortage on medical staff.

[1] Asist. mag. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med., Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb, Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; kotnik.kevorkijan@ukc-mb.si

[2] Ksenija Ekart Koren, dr. med., Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[3] Marina Klasinc, dipl. med. sestra, Enota za obvladovanje bolnišničnih okužb, Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[4] Asist. dr. Sandra Janežič, univ. dipl. mikr., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Center za mikrobiologijo, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

[5] Nadja Orešič, univ. dipl. biol., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Center za mikrobiologijo, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

[6] Prof. dr. Maja Rupnik, univ. dipl. biol., Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Center za mikrobiologijo, Prvomajska 1, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Center odličnosti za integrirane pristope v kemiji in biologiji proteinov, Jamova cesta 39, 1000 Ljubljana

UVOD

Bakterija *Clostridium difficile* (CD) je eden najpomembnejših povzročiteljev okužb, povezanih z zdravstvom (OPZ), vse pogosteje pa je tudi vzrok driske v domačem okolju *(1)*. Povzroča z antibiotiki povezan kolitis. Kar 90 % psevdomembranoznih kolitisov povezujejo s CD *(2)*. Še posebej pogosta je okužba pri ljudeh, starejših od 65 let. Tudi smrtnost zaradi okužbe s CD je v tej starostni skupini večja *(3)*. Izvor okužbe je lahko endogen ali eksogen *(2)*. Okužba se prenaša fekalno-oralno, za širjenje okužb so pomembne predvsem spore *(3)*. Asimptomatski nosilci CD v veliki meri pripomorejo k nozokomialnemu širjenju okužbe *(3)*. Z bakterijo CD je koloniziranih do 70 % zdravih novorojenčkov, 3 % zdravih odraslih in 16-35 % hospitaliziranih bolnikov *(1)*. Pomemben vir okužbe so lahko zdravi prenašalci, npr. otroci, mlajši od dveh let, in pa živali, zlasti na farmah *(4)*. CD lahko najdemo tudi v zunajbolnišničnih okoljih, kot so plavalni bazeni, zemlja, plaže, morja, reke, in pri številnih živalih *(2)*. S staranjem se tveganje za okužbo s CD povečuje. Sama starost, s starostjo povezane spremembe v črevesni mikrobioti, imunost, spremljajoče bolezni, pogoste hospitalizacije in pogosto antibiotično zdravljenje so dejavniki za razvoj okužbe s CD pri starostnikih *(3)*. Pomembni dejavniki tveganja za razvoj kolitisa so še operacije v trebušni votlini, sama hospitalizacija, motnje v gibljivosti črevesja, agensi, ki vplivajo na gibljivost črevesa, predvsem tujki, odvajala *(2, 3, 5)*.

Okužba z bakterijo *C. difficile* se običajno kaže z drisko, ki se pojavi nekaj dni do nekaj tednov po začetku jemanja antibiotika. Blato je tekoče, lahko mu je primešana tudi kri. Pri 30-50 % bolnikov opažamo povišano telesno temperaturo in pri 20-33 % bolnikov še krče v trebuhu. Nekateri bolniki tudi bruhajo. V redkih primerih lahko okužba poteka s sliko akutnega dogajanja v trebuhu, ki ga ne spremlja driska *(1, 2)*. Za toksični megakolon je značilna dilatacija kolona nad 6 cm brez znakov mehanične zapore črevesja kot posledica sistemske toksičnosti in visoka smrtnost (64 %). Okužba lahko privede tudi do perforacije kolona, volvulusa, enteropatije zaradi izgube beljakovin in ponovitev driske, ki jo povzroča *C. difficile* v 20 %. Ekstraintestinalne manifestacije so redke in se kažejo z bakteriemijo, vraničnim abscesom in osteomielitisom *(2)*.

V diferencialni diagnostiki je treba pomisliti na druge bakterijske črevesne okužbe, stranske učinke nekaterih zdravil, ishemični kolitis, vnetno črevesno bolezen in sepso z izvorom v trebušni votlini.

Antibiotično zdravljenje ni vedno potrebno, saj je okužba večkrat blaga in izzveni po ukinitvi antibiotičnega zdravljenja, ki jo je sprožilo. Pri bolnikih je treba skrbeti za ustrezno in zadostno nadomeščanje tekočine. Pri zmernih in hudih oblikah okužbe je potrebno protimikrobno zdravljenje: uporabljamo metronidazol, vankomicin peroralno, v klizmi, ob ponovitvah bolezni tudi fidaksomicin *(1)*. Možnost zdravljenja, ki je učinkovita ob večkratnih ponovitvah, je fekalna transplantacija *(6, 7)*. V nekaterih primerih, ko pride do predrtja črevesja ali ko s konzervativno terapijo nismo dosegli izboljšanja, pride v poštev kirurško zdravljenje *(8)*.

CD je pogosto povzročitelj izbruhov drisk v bolnišnici. Za opredelitev izbruha zadoščajo kriteriji: a) za oddelek z več kot 20 posteljami: pojav treh primerov OPZ, povzročenih s CD, v sedmih dneh ali pet primerov v obdobju štirih tednov; b) za oddelek z manj kot 20 posteljami: pojav dveh primerov OPZ, povzročenih s CD, v sedmih dneh ali štirje primeri v obdobju štirih tednov *(9)*. Nekateri avtorji menijo, da pomenita epidemijo že dva povezana primera okužbe s CD *(10)*.

UKREPI ZA PREPREČEVANJE PRENOSA IN ŠIRJENJA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

V Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor imamo navodila za ravnanje v primeru, ko imamo na oddelku enega ali več bolnikov s CD. Ta navodila so v skladu s priporočili Centra za nadzor bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) in priporočili drugih strokovnjakov po svetu *(11, 12)*. Ukrepe delimo na dve skupini. Prvi ukrep je racionalno predpisovanje antibiotikov, da do okužbe sploh ne pride. Če pa do okužbe pride, moramo preprečiti prenos z bolnika na bolnika *(11)*. Bolnika, ki ima že prepoznano okužbo s CD, je treba

kontaktno izolirati, tako da je sam v sobi, ima na voljo svoje sanitarije in sobe praviloma ne sme zapuščati. Izolacija ni več potrebna 48 ur po prenehanju kliničnih težav oz. ko so iztrebki že formirani *(9, 11, 12)*. Kadar je takšnih bolnikov več, jih skupinsko (kohortno) izoliramo. Zaradi slabih prostorskih razmer in visoke zasedenosti to velikokrat ni mogoče. Takrat izvedemo izolacijo v sobi na najboljši možni način, vendar pri CD zaradi močne kontaminacije okolja ni uspešna, saj spore preživijo v okolju do pet mesecev *(11)*. Vsi na oddelku (osebje, bolniki, obiskovalci) morajo upoštevati ukrepe za preprečevanje prenosa okužb s stikom. Najpomembnejši ukrep je ustrezna higiena rok, ki pri CD temelji na umivanju rok s toplo vodo in milom, s katerim odstranimo spore, šele potem sledi razkuževanje rok z alkoholnim razkužilom, s katerim uničimo vegetativne oblike CD. Pri stiku z bolnikom, z njegovimi izločki, z njegovim perilom ali po stiku s površinami v njegovi okolici je obvezna uporaba rokavic. Prav tako je zelo pomembno ustrezno čiščenje bolnikove posteljne enote in celotne bolniške sobe ter sanitarij, saj je kontaminacija bolnikove okolice s CD obsežna, zlasti če ima bolnik hujšo drisko. Razkuževanje z običajnimi razkužili ni uspešno, v primeru CD je treba uporabiti klorove spojine ali vodikov peroksid *(9, 11)*. Očistiti in razkužiti je treba opremo in pripomočke, ki smo jih uporabili na bolniku oz. ob njem. Uporabljamo pripomočke za enkratno uporabo, če je to mogoče, npr. rektalne termometre za enkratno uporabo. Potrebno je ustrezno odstranjevanje odpadkov *(11, 12)*. Običajno omejimo tudi obiske. Zelo pomemben ukrep za preprečevanje širjenja CD v ustanovi je obveščanje zaposlenih in drugih oddelkov in služb znotraj bolnišnice ter izobraževanje osebja. V primeru izbruha ločimo osebje, tako da del osebja skrbi samo za bolnike s CD, preostalo osebje pa za druge bolnike na oddelku. Skrajni ukrep v primeru izbruha je zaprtje oddelka, tako za sprejeme bolnikov kot za obiskovalce.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU MARIBOR

V zadnjih letih smo razmeroma redko dokazali CD kot povzročitelja driske pri bolnikih, ki so se zdravili v UKC Maribor, čeprav smo ga iskali. Bolniki s CD niso predstavljali večjega problema, bili so posamezni na različnih oddelkih znotraj UKC Maribor, največ na Oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja. Ob dokazu CD pri bolniku smo bolnika osamili in upoštevali ukrepe kontaktne izolacije, posebnih težav zaradi CD nismo imeli in nismo beležili pomembnih prenosov znotraj oddelkov oz. bolnišnice. Nekateri bolniki so bili sprejeti zaradi okužbe s CD, drugi so okužbo razvili v času zdravljenja v naši ustanovi.

Mikrobiološko diagnostiko za potrebe UKC Maribor izvajajo v laboratoriju Zavoda za zdravstveno varstvo (ZZV) Maribor. Rutinska mikrobiološka diagnostika na ZZV Maribor obsega osamitev povzročitelja iz blata na dveh različnih komercialnih selektivnih gojiščih (CLO in ChromID *C. difficile*; obe bioMerieux SA, Marcy-l'Étoile, Francija) ter dokazovanje prisotnosti toksigenih sevov z molekularnim testom Illumigene *C. difficile* (Meridian Bioscience, Inc., Cincinnati, Ohio, ZDA). Izolirani sevi so bili tipizirani z ribotipizacijo *(13)*. Uporabili smo začetne oligonukleotide po Bideju in analizo pomnožkov na agaroznem gelu *(13)*. Rezultat ribotipizacije je vzorec fragmentov, ki ga nato primerjamo z referenčnimi sevi in določimo ribotip. Poimenujemo ga s trimestno številko, kadar se profil ujema z mednarodnim referenčnim sevom ali z našimi internimi oznakami (npr. SLO 001, SLO 002 itd.).

IZBRUH NA ODDELKU ZA NALEZLJIVE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA

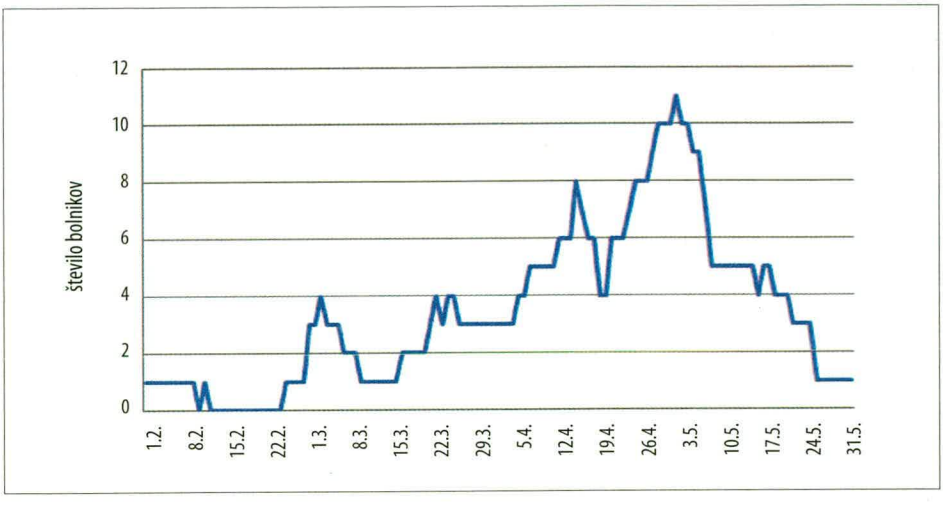
Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja UKC Maribor ima svojo stavbo, ki obsega tri etaže. V kleti sta ambulantni del in administracija, v pritličju enota za intenzivno nego s šestimi posteljami, v prvem nadstropju pa 30 bolniških postelj (za otroke in odrasle bolnike) v eno- do štiriposteljnih sobah. Prostorske razmere so zelo slabe, sobe so majhne, v večini sob ni sanitarij, bolniki iz več sob uporabljajo iste sanitarije, eno stranišče uporabljajo celo hospitalizirani bolniki in bolniki, ki so v ambulantni obravnavi. Oddelek ima dve stopnišči in samo eno

dvigalo, tako da je ločevanje čistih in nečistih poti težko izvedljivo.

Dne 31. 1. 2011 smo na Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja v štiriposteljno sobo v prvem nadstropju zaradi suma na sepso sprejeli bolnico, ki se je sicer zdravila zaradi manjšega operativnega posega v eni od bližnjih regionalnih bolnišnic. Takoj po sprejemu je razvila blago drisko in pomislili smo na CD kot povzročitelja, vendar nismo imeli prostorskih možnosti za pravilno izvedbo kontaktne izolacije. Odvzeli smo vzorce blata, z antibiotiki smo zdravili sepso, driske pa ne. Izvid je kasneje pokazal, da je povzročitelj driske CD, driska je izzvenela. Bolnica je po zaključku zdravljenja sepse in driske zapustila oddelek. V naslednjih dnevih in tednih smo imeli na oddelku še nekaj primerov bolnišničnih drisk, ki na videz niso bili povezani, in pri več bolnikih, ki so ležali v različnih sobah, smo kot povzročitelja dokazali CD. Takrat smo pomislili na bolnišnični izbruh, povzročen s CD. V mikrobiološkem laboratoriju ZZV Maribor smo naročili tipizacijo dokazanih CD. Vsi bolniki so imeli CD ribotip 027, kar je potrdilo naš sum na bolnišnični izbruh. Ker vemo, da je ribotip 027 lahko povezan s težjim kliničnim potekom in hitrim širjenjem, smo bili zaskrbljeni, poostrili smo higienske in druge ukrepe za preprečevanje širjenja CD *(10)*. Kohortno smo izolirali bolnike z okužbo s CD in iskali nosilce med kontakti v bolniških sobah s temi bolniki, ločevali smo osebje, ki je skrbelo za izolirane bolnike, od drugega osebja, kar je bilo zaradi prostorskih razmer na oddelku zelo težko. Pri čiščenju smo uporabljali sporocidna sredstva. Uvedli smo spremembo pri higieni rok, obvezno umivanje rok, šele potem je sledilo razkuževanje kože rok, enako načelo je veljalo po uporabi rokavic. Bolnike smo odpuščali takoj, ko je zdravstveno stanje to dopuščalo.

Kljub temu smo imeli vsakih nekaj dni novega bolnika z drisko, povzročeno s CD, zbolela je tudi ena medicinska sestra. Poleg tega smo sprejemali bolnike z drugih oddelkov ali od doma, ki so imeli ob sprejemu že drisko, povzročeno s CD, in niso bili del izbruha CD na oddelku. Skupno smo obravnavali 27 bolnikov z drisko, povzročeno s CD, 20 bolnikov se je okužilo s CD v okviru izbruha, ostali drugje. Ukrepe smo še zaostrovali, a brez uspeha, število bolnikov s CD okužbo se ni zmanjšalo (slika 1). Dne 3. 5. 2011 smo po premisleku in po posvetu z epidemiologom in vodstvom bolnišnice oddelek zaprli za nove sprejeme in obiskovalce ter o izbruhu obvestili javnost. Bolnike, ki so takrat ležali na oddelku, smo grupirali: tiste s CD na en del oddelka, brez CD pa na drugi konec oddelka. Razdelili smo tudi osebje, čeprav je bilo to zelo težko, ker imamo osebja malo. Nadaljevali smo z zdravljenjem že hospitaliziranih bolnikov, novih nismo sprejemali. Tudi ambulantno dejavnost smo zmanjšali in ambulantne bolnike obravnavali izključno v kletni etaži. Bolnike, ki so potrebovali bolnišnično zdravljenje, smo po dogovoru z vodstvom bolnišnice in predstojniki oddelkov sprejemali na oddelke, ki so bili po dejavnosti najbliže bolnikovi diagnozi. Ko je zdravstveno stanje bolnikov, hospitaliziranih na našem oddelku, dopuščalo, smo bolnike odpuščali in tako je bilo na oddelku vsak dan manj bolnikov. Vmes smo sprejeli dva bolnika, ki sta že imela znano okužbo s CD in nista predstavljala del izbruha, smo ju pa morali prav tako izolirati. Bolnike smo združevali, jih namestili v sobe, ki imajo svoje sanitarije, vse več je bilo izpraznjenih bolniških sob. Število bolnikov s CD je upadalo. Polovico oddelka smo povsem izpraznili in pričeli s temeljitim čiščenjem vseh prostorov, ne samo bolniških sob. Tako kot se je oddelek praznil, se je večalo število sob, ki so bile očiščene in razkužene. Prav v tistem času smo kupili aparat za razkuževanje prostorov z razpršenim vodikovim peroksidom v alkoholu. Po očiščenju smo tako vsako sobo še dodatno razkužili. Po osmih dneh je bilo na oddelku tako malo bolnikov, da so zavzemali samo četrtino oddelka, obe stopnišči smo lahko ločili na čisto in nečisto. Oddelek smo ponovno odprli 11. 5. 2011. Takrat smo imeli v dveh sobah skupno pet bolnikov s CD. 5. 5. 2011 smo odkrili zadnjega novega bolnika s CD. Naših bolnikov, ki so bivali na drugih oddelkih, nismo premeščali, sprejemali smo samo nove bolnike. Oddelek smo ponovno napolnili, a smo še naprej vzdrževali stroge ukrepe za preprečevanje širjenja CD, obiske smo omejili na eno zdravo odraslo osebo na bolnika. Pri nobenem bolniku nismo odkrili

CD na novo, v roku enega meseca pa smo odpustili vse bolnike, ki so imeli CD že pred zaprtjem oddelka. Dva bolnika sta umrla, a ne zaradi okužbe s CD, temveč zaradi težkih osnovnih bolezni. En bolnik je razvil zelo težko obliko okužbe s CD - toksični megakolon. Premestili smo ga na oddelek za abdominalno kirurgijo, kjer je bil operiran in je kasneje zaradi zapletov umrl.



Slika 1. *Število bolnikov z okužbo s Clostridium difficile, zdravljenih na Oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja, po dnevih.*

KLINIČNE ZNAČILNOSTI OKUŽBE S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* RIBOTIP 027 PRI NAŠIH BOLNIKIH

Obravnavali smo 20 bolnikov s povprečno starostjo 75,5 let, 13 je bilo žensk in sedem moških. Vsi bolniki so pred razvitjem okužbe s CD dobivali antibiotike, največ cefalosporine, fluorokinolone, amoksicilin s klavulansko kislino in karbapeneme. 95 % bolnikov je imelo vsaj eno težko kronično bolezen *(15)*. Vzroka za sprejem v bolnišnico sta bila največkrat sepsa (sedem bolnikov) in gripa s pljučnico (šest bolnikov). Samo en bolnik je bil sprejet zaradi driske, ki pa je v prvi fazi ni povzročal CD. Od kliničnih znakov je bila najpogostejša driska (vsi razen enega bolnika), bruhalo je 20 % bolnikov, krče v trebuhu je navajalo 30 % bolnikov. 70 % bolnikov je razvilo blago do zmerno težko obliko okužbe, v 25 % je bil potek težek *(14)*. Antibiotično zdravljenje je potrebovalo 75 % bolnikov, vsi so dobili sprva metronidazol, pri dveh je bilo treba uvesti še vankomicin v obliki praškov. Od dejavnikov tveganja so bili poleg starosti in kroničnih osnovnih bolezni prepoznani še prisotnost nazogastrične sonde (14 %), zdravljenje s kortikosteroidi (25 %) ter jemanje inhibitorjev protonske črpalke (75 %) *(14)*. En bolnik je zaradi težkega poteka okužbe kasneje na drugem oddelku umrl (petodstotna smrtnost) *(14)*.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Izbruh okužb, povzročenih z bakterijo CD, nas je presenetil, saj pred tem v UKC Maribor nismo imeli problemov z okužbami, povzročenimi s CD, in izkazalo se je, da nanj nismo bili dovolj pripravljeni. Imeli smo sicer napisana delovna navodila, kako ravnati v primeru večkratno odpornih bakterij, med katere smo prištevali tudi CD, nismo pa si predstavljali, kako bo to v praksi potekalo in kako težko je preprečiti širjenje CD znotraj oddelka.

Nismo bili dovolj pozorni na bolnico z drisko, ki je prišla iz druge bolnišnice in na

naš oddelek vnesla CD 027. Premeščena je bila iz bolnišnice, v kateri imajo problem s tem sevom, vendar nas na to niso opozorili. Če bi bili opozorjeni, bi najbrž od prvega trenutka bolnico ustrezno izolirali in še bolj pazljivo izvajali predpisane ukrepe, tako do takšnega izbruha verjetno ne bi prišlo. CD se je razširil med bolniki na oddelku, ki niso bili med sabo v stiku, so pa bili vsaj nekaj časa sočasno hospitalizirani, kar pomeni, da nismo bili dosledni pri izvajanju ukrepov, ki so sicer zapisani v naših navodilih za delo. CD smo prenesli preko rok ali pripomočkov iz sobe v sobo. Zaradi slabih prostorskih razmer je velika verjetnost tudi za prenos preko skupnih sanitarij in površin v skupni rabi pacientov. To samo kaže, kako pomemben je bivalni standard v bolnišnici in da je slab bivalni standard na našem oddelku najbrž kriv tudi za marsikatero drugo OPZ kljub trudu osebja, da bi ne prišlo do prenosa okužb. Sobe so večposteljne, sanitarij ni v sobi, ampak so preko hodnika ali še dlje. V takšnih razmerah je težko izvajati izolacijo, zlasti zato ker imamo na oddelku še druge bolnike, ki potrebujejo izolacijo zaradi drugačnih obolenj oz. zaradi prisotnosti drugih večkratno odpornih mikroorganizmov. Po drugi strani pa je vzrok za opisani izbruh osebje: najbrž izvajanje ukrepov za preprečevanje OPZ ni dosledno in higiena rok ni vedno povsem ustrezna.

Klinični potek obolenja pri naših bolnikih je bil v večini primerov blag do zmerno težek. Naši bolniki so imeli prepoznane dejavnike tveganja, ki so sicer znani iz literature, smrtnost je bila prav tako v pričakovanih okvirih.

Ključni dejavnik za prekinitev izbruha je bilo po naši oceni zaprtje oddelka. Oddelek smo morali zapreti, ker kljub navodilom za delo in vsakodnevnemu opozarjanju osebja na izvajanje predpisanih ukrepov nikakor nismo uspeli zajeziti širjenja CD. Najbrž je bil eden od dejavnikov tveganja tudi premajhno število zdravstvenih delavcev na oddelku, na kar sicer opozarjamo vodstvo bolnišnice že več let, a ne naletimo na razumevanje, prav nasprotno: število delavcev bi morali po navodilih Ministrstva za zdravje še zmanjševati.

Poleg organizacijskih težav je zaprtje oddelka prineslo slabšo zasedenost oddelka in finančni izpad za oddelek, kar v časih krize tudi ni zanemarljivo. Zaradi prostorske stiske, križanja čistih in nečistih poti ter pomanjkanja zdravstvenih delavcev na oddelku se upravičeno bojimo, da bo v prihodnje še prihajalo do takšnih ali podobnih izbruhov.

LITERATURA

1. Lejko Zupanc T, Grahor A, Gorenc M, et al. Breme bolezni, ki jih povzroča Clostridium difficile, klinična slika in zdravljenje. In: Beović B, Strle F, Tomažič J. Infektološki simpozij 2013, zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, SZD; 2013. p. 71-9.
2. Thielman NM. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R,eds. Mandell, Douglas and Bennett.Principles and Practice of infectious diseases, 4th ed. New York: Churchill Liwingstone inc.; 2000; 1111-26.
3. Di Bella S, Capone A, Musso M, et al. Clostridium difficile infection in the elderly. Infect Med. 2013; 21 (2): 93-102.
4. Rupnik M. Clostridium difficile: novosti v patogenezi in diagnostiki. In: Beović B, Strle F, Tomažič J. Infektološki simpozij 2013, zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, SZD; 2013. p. 64-70.
5. Fitzpatrick LR. Probiotics for the treatment of Clostridium difficille associated disease. World J Gastrointest Patophysiol. 2013:4 (3): 47-52.
6. Burke KE, Lamont JT. Fecal transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in older adults: a review. J Am Geriatr soc. 2013; 61 (8): 1394-8.
7. van Nood E, Vrieze A, Nieudorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013; 368 (5): 407-15.

8. Johnson DA. C. difficile: Guidelines to diagnose, treat and prevent. [internet] 2013 [citirano 2013 Sep 15] Dosegljivo na: http://www.medscape.com/viewarticle/804729
9. Control of Clostridium difficile infection (CDI) outbreaks in hospitals. A guide for hospital and health unit staff. Public Health Division: Public Health Protection and Prevention Branch,. Ontario: Ministry of Health and Long-Term Care; 2009.
10. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin microbiol Infect. 2006; 12 (Suppl 6): 2-18.
11. Gerdung DN, Muto CA, Owens RC. Measures to control and prevent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2008; 46 Suppl 1: 43-9.
12. Cohen CH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the Infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31 (5): 431-55.
13. Janezic S, Rupnik M. Molecular typing methods for Clostridium difficile: pulsed-field gel electrophoresis and PCR ribotyping. Methods Mol Biol. 2010; 646: 55-65.
14. Kotnik-Kevorkijan B, Saletinger R, Orešič N, et al. Clinical characteristics of Clostridium difficile 027 infections during the outbreak. In: 8th International Healthcare Infection Society (HIS) Conference and Federation of Infection Societies (FIS) Annual Conference, 19-21 November 2012, Liverpool. Abstract supplement. Liverpool: Healthcare Infection Society, 2012, poster 97.

Mateja Logar[1]

Preprečevanje okužb osrednjih žilnih katetrov – uvedba katetrskega svežnja in rezultati spremljanja

Preventing Central Line Associated Infections – Introduction of a Catheter Bundle and Data Monitoring

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: osrednji žilni katetri, zapleti, okužbe, povezane z osrednjimi žilnimi katetri

Osrednje žilne katetre uporabljamo predvsem takrat, ko periferni žilni dostopi niso več možni ali bolnik dobiva veliko zdravil in tekočine. Uporabljamo jih za dajanje tekočine, zdravil, krvnih produktov, hrane, hemodializo, jemanje vzorcev krvi in hemodinamski nadzor. Uporaba osrednjih žilnih katetrov lahko vodi tudi do zapletov, najpogostejši so okužbe, krvavitve in tromboze. Okužbe so lahko lokalne ali pa pride do sepse, povezane z osrednjim žilnim katetrom. V želji po boljši skrbi za bolnike je smiselna uporaba tako imenovanih katetrskih svežnjev, s katerimi predpišemo postopke za zmanjševanje okužb, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri.

ABSTRACT

KEY WORDS: central vascular catheters, complications, central line associated infections, central line bundle

Central venous catheters are commonly used in critically ill patients for the administration of fluids, medications, blood products and parenteral nutrition, hemodialysis, blood samples collection and to monitor hemodynamic status. Central venous catheterization may cause different complications, including infection, haemorrhage and thrombosis. Infections, associated with central vascular catheters, may be local or systemic. In an effort for better care for patients it is essential to use the catheter bundles to lay down procedures for reducing infections associated with the central vascular catheter.

[1] Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; mateja.logar@mf.uni-lj.si

UVOD

Bolnišnične okužbe krvi so eden izmed kazalcev kakovosti v zdravstvu. Še vedno predstavljajo pomemben dejavnik, ki prispeva k umrljivosti v bolnišnicah. Pogosto so bolnišnične okužbe krvi povezane z uporabo osrednjih žilnih katetrov (OŽK). Žilni katetri so katetri, vstavljeni v žilo. Uporabljamo jih za dovajanje tekočine, zdravil, hemodinamske meritve, odvzeme krvi za preiskave. Glede na to, v katero žilo jih vstavljamo, jih delimo na arterijske in venske *(1)*.

ZGODOVINA OSREDNJIH ŽILNIH KATETROV

Prvič si je osrednji venski kateter (OVK) vstavil specializant kirurgije W. Foressman leta 1929. Kateter je preko cefalne vene (*vena cephalica)* vstavil v svoj desni atrij. Velik napredek pri vstavljanju OVK je nastopil s tehniko, ki jo je leta 1953 uvedel S. I. Seldinger *(2)*. Seldingerjeva metoda je zaradi enostavnosti in večje varnosti omogočila širšo uporabo OVK.

DELITVE IN DEFINICIJE

Venske žilne katetre delimo na periferne in osrednje. V praksi večinoma uporabljamo periferne venske katetre, ki jih vstavimo v eno izmed perifernih ven na zgornjem ali spodnjem udu. OVK nato delimo še na tunelirane in netunelirane.

Netunelirane OVK vstavimo neposredno skozi kožo v eno izmed velikih ven in nato kateter pričvrstimo na kožo. Najpogosteje izberemo subklavijsko, notranjo jugularno ali femoralno veno. Posebna oblika OVK so flebokatetri ali periferno vstavljeni osrednji venski katetri (angl. *peripherally inserted central catheter*, PICC). Praviloma so vstavljeni v eno izmed ven na zgornjem udu. Glede na število svetlin delimo OVK na katetre z eno, dvema, tremi, štirimi ali redko še več svetlinami.

Tunelirani katetri so od mesta vstavitve v notranjo jugularno veno speljani pod kožo na prsni koš. Največkrat uporabljamo Hickmanove katetre. Posebna oblika tuneliranih katetrov so porti, ki jih vstavljamo kirurško in so v celoti pod kožo. Do njih dostopamo preko vboda skozi kožo v poseben rezervoar.

Arterijske žilne katetre lahko vstavimo v radialno, ulnarno, brahialno, aksilarno, dorzalno nožno, zadajšnjo tibialno in femoralno arterijo. Najpogosteje izberemo radialno arterijo, sledi ji femoralna *(1)*.

INDIKACIJE ZA UPORABO

Indikacije za uporabo OVK so naslednje:

- hemodinamske meritve: za merjenje osrednjega venskega tlaka, za merjenje venske saturacije oksihemoglobina, služi kot vodilo za vstavitev katetra v pljučno arterijo,
- dovajanje zdravil, ki okvarjajo žile, če jih dajemo preko perifernih žilnih katetrov (vazopresorji, kemoterapevtiki, totalna parenteralna prehrana, kalij, nekateri antibiotiki),
- začasni zunanji srčni spodbujevalnik,
- plazmafereza, afereza, hemodializa in
- slab žilni dostop preko perifernih ven.

Zmotno je mišljenje, da potrebujemo za hitro nadomeščanje tekočine OVK. V resnici lahko skozi periferni venski dostop z velikim premerom (14 ali 16 gauge) dosežemo bistveno hitrejši pretok kot skozi OVK *(3-5)*.

Indikacije za uporabo arterijske linije so naslednje *(6)*:

- invazivno merjenje krvnega tlaka in
- odvzemi krvi za biokemične preiskave in plinsko analizo.

ZAPLETI

Pri OVK lahko pride do hujših zapletov že med samim uvajanjem. Pri vstavljanju v subklavijsko veno lahko pride do pnevmotoraksa. Pri vseh treh pristopih so možne tudi večje krvavitve, predvsem takrat, ko ima bolnik nepravilnosti v strjevanju krvi zaradi okužbe, zdravil ali osnovne bolezni. Med uvajanjem lahko pride do motenj srčnega ritma, zato je pomembno, da je bolnik med posegom ustrezno nadzorovan. Med pozne zaplete uporabe OVK sodijo okužbe, ki so lahko lokalne na mestu vstavitve ali sistemske okužbe. Kadar gre za sistemsko okužbo, govorimo o katetrski sepsi. Manj pogosti zapleti ob uporabi OVK so venske tromboze. Ti zapleti so pogostejši, kadar OVK uporabljamo za hemodializno zdravljenje, saj so

tukaj pretoki bistveno večji in zato prihaja do turbulentnega toka krvi in povečanega tveganja za tromboze *(7)*.

Najpogostejša zapleta pri arterijskih linijah sta prehodna zapora predvsem radialne arterije in krvavitev oziroma hematom. Med redkejše zaplete sodijo lokalne in sistemske okužbe, tromboza, ishemija, poškodba živca, nastanek arteriovenske fistule, nastanek psevdoanevrizme, kompartmentni sindrom in zračna embolija *(8)*.

Lokalne okužbe OŽK

Za lokalne okužbe sta značilni rdečina in oteklina v predelu vstopnega mesta, v hujših primerih lahko na tem mestu opažamo tudi gnojen izcedek. Izvidi mikrobioloških preiskav so nezanesljivi, saj nam pozitiven izvid brisa vstopišča OŽK ne omogoča razlikovanja med kolonizacijo in pravo okužbo. Negativen izvid brisa pa ima veliko negativno napovedno vrednost. Kadar ugotovimo, da gre za lokalno okužbo OŽK, moramo OŽK odstraniti, ker sicer lahko pride do nastanka sistemske okužbe. Sistemsko antibiotično zdravljenje v večini primerov ni potrebno. Če bolnik še potrebuje OŽK, ga moramo vstaviti na drugo anatomsko mesto *(1, 9)*.

Sistemske okužbe, povezane z OŽK

Okužbe krvi predstavljajo 12 % vseh bolnišničnih okužb, večina imajo izvor v OŽK. Sistemske okužbe OŽK so eden izmed najresnejših zapletov njihove uporabe. Pogostost v večini bolnišnic je 0–10 na 1000 katetrskih dni *(10)*. Katetrske dneve dobimo tako, da štejemo vse dneve pri vsakem bolniku, ki ima v določenem okolju vstavljen OŽK. Okužbe, povezane z OŽK, pomembno vplivajo tako na dodatno obolevnost in umrljivost zaradi z zdravstvom povezanih okužb. Predstavljajo tudi pomembno finančno breme, zato se v svetu in pri nas zavzemamo, da čim bolj zmanjšamo število katetrskih okužb *(1)*. Do okužbe OŽK lahko pride na pet različnih načinov:

- Kontaminacija kože: Na koži ob vstopišču OŽK so prisotne številne bakterije, ki so del normalne kožne flore. Te bakterije postopoma kolonizirajo zunanjost OŽK in se širijo proti konici OŽK.
- Kontaminacija priključnega dela OŽK: Ob vsakem stiku z OŽK lahko prenesemo mikrobe, ki so na priključnem delu OŽK, v svetlino katetra in od tam v kri.
- Bakteriemija na oddaljenem mestu: Ob okužbi na drugi anatomski lokalizaciji lahko pride do bakteriemije in sekundarne okužbe konice OŽK.
- Uporaba okuženih infuzijskih tekočin: Pri nepravilni rabi infuzijskih tekočin ali zdravil za parenteralno uporabo lahko pride do kontaminacije. Ob uporabi le-teh pride do vnosa mikrobov preko OŽK neposredno v kri.
- Kontaminacija OŽK ob uvajanju: Kadar ne upoštevamo pravil sterilnega uvajanja OŽK, lahko pride do kontaminacije predvsem zunanjega dela OŽK.

Najpogostejša sta prva dva načina. Pri preprečevanju okužb zaradi kontaminacije priključnega dela je najpomembnejša skrb za higieno rok in premišljeno ravnanje z OŽK.

Najpogostejši povzročitelji okužb, povezanih z OŽK, so prikazani v tabeli. Gre za splošne podatke, ki ne odražajo nujno lokalnega stanja v posameznih bolnišnicah, zato je zelo pomembno, da imamo lastne podatke, saj se na osnovi teh podatkov lažje odločamo o najustreznejšem izkustvenem zdravljenju. V zadnjem desetletju opažajo po večini intenzivnih enot premik v smeri po Gramu negativnih mikrobov in gliv.

Tabela 1. *Najpogostejši povzročitelji okužb osrednjih žilnih katetrov (11, 12). % – delež, izražen v odstotkih.*

Povzročitelj	ZDA (%)	Evropa (%)
koagulazno negativni stafilokoki	30	26–30
Staphylococcus aureus	20	11–13
Enterobacteriacae	15	23–25
Candida spp.	9	6–7
Enterokoki	9	9–12
Pseudomonas aeruginosa	4	8–9

Kadar posumimo, da gre pri bolniku za sepso, povezano z OŽK, odvzamemo kri iz ene izmed perifernih ven in hkrati tudi iz distalnega kraka OŽK. Če ne najdemo drugega jasnega mesta okužbe, moramo OŽK odstraniti in konico poslati na mikrobiološke preiskave. Za dokaz povzročitelja na konici OŽK uporabljamo semikvantitativne in kvantitativne mikrobiološke preiskave. Kvalitativne mikrobiološke preiskave za dokaz katetrske okužbe niso primerne. Med semikvantitativnimi metodami najpogosteje uporabljamo semikvantitativno kulturo po Makiju. V mikrobiološki laboratorij pošljemo pet cm distalnega dela OŽK. Proksimalni del za preiskavo ni primeren, ker je praktično pri vseh bolnikih koloniziran z mikrobi, ki poseljujejo našo kožo. V laboratoriju poslani del katetra kultivirajo po metodi po Makiju. Kadar zraste vsaj 15 kolonij, govorimo o pozitivnem izvidu preiskave *(13)*. Slabost preiskave je v tem, da dobimo podatke samo o mikrobih, ki poseljujejo zunanjost katetra. S kvantitativnimi metodami dobimo tudi podatke o mikrobih, ki so na notranji strani katetra. Najpogosteje za to uporabljamo sonikacijo, redkeje pa vorteks, izpiranje ali centrifugiranje. O pozitivnem izvidu preiskave govorimo, kadar najdemo ≥100 (izpiranje) ali ≥1000 bakterijskih kolonij iste vrste (sonifikacija, vorteks) *(14, 15)*.

Diagnozo sepse, povezane z OŽK, lahko postavimo na več načinov. O dokazani okužbi govorimo, kadar imamo klinične znake, značilne za primarno okužbo krvi, torej:

- pozitiven izvid hemokultur (HK), odvzetih iz periferne vene, ter osamljene mikrobe s konice OŽK ali
- pozitiven izvid HK, odvzetih iz periferne vene in iz OŽK, s tem da so zaznali rast mikrobov v HK iz OŽK vsaj dve uri prej kot v HK iz periferne vene, ali
- pozitiven izvid HK, odvzetih iz periferne vene in iz OŽK, pri tem je v vzorcu krvi, odvzetem iz OŽK, več kot 100 bakterijskih kolonij iste vrste v 1 ml krvi, a v praksi se zaradi zamudnosti ta metoda redko uporablja.

O možni katetrski sepsi govorimo, kadar imamo sistemske znake, značilne za primarno okužbo krvi, pri bolniku z vstavljenim OŽK in ne najdemo drugega možnega izvora okužbe, HK ostanejo negativne, pozitivna pa je konica OŽK in imamo ob tem dober odgovor na protimikrobno zdravljenje po odstranitvi OŽK *(1)*.

Pri utemeljenem sumu na katetrsko sepso moramo OŽK čim prej odstraniti. Če bolnik OŽK še vedno potrebuje, ga vstavimo na drugem anatomskem mestu. Pri manjšem sumu na katetrsko sepso se lahko odločimo tudi za zamenjavo OŽK preko žice. Če je mikrobiološki izvid preiskave konice odstranjenega OŽK pozitiven, moramo tudi po žici zamenjani OŽK odstraniti in ga vstaviti na drugem anatomskem mestu.

Pri tuneliranih katetrih in portih se pri osamitvi koagulazno negativnih stafilokokov občasno odločimo za poskus ohranitve OŽK. V teh primerih morajo bolniki prejemati antibiotično terapijo preko okuženega katetra, dobri so tudi rezultati zdravljenja po principu »*antibiotic lock*«. Kadar se odločimo za ta način zdravljenja, pripravimo visoko koncentracijo antibiotika v majhnem

volumnu topila z dodatkom heparina. Koncentracija tako pripravljenega antibiotika mora biti vsaj 1000-krat višja od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) povzročitelja za ta antibiotik. V OŽK injiciramo toliko antibiotične raztopine, da je izpolnjena celotna svetlina, nato OŽK zapremo. Pred naslednjo uporabo moramo antibiotično raztopino najprej aspirirati iz svetline. Želeno je, da je antibiotična raztopina v svetlini OŽK ves čas, kadar ta ni v uporabi oz. vsaj štiri ure. »*Antibiotic lock*« uporabljamo vedno v kombinaciji s sistemskim antibiotičnim zdravljenjem. OŽK moramo vedno odstraniti, kadar gre za okužbo s po Gramu negativnimi bacili, glivami ali *Staphylococcus aureus (1, 16)*.

PREPREČEVANJE OKUŽB OSREDNJIH ŽILNIH KATETROV

Številne raziskave so pokazale, da je z dokaj enostavnimi ukrepi možno zmanjšati oziroma skoraj v celoti preprečiti nastanek sistemskih okužb, povezanih z rabo OŽK *(17-21)*. Inštitut za izboljšave v zdravstvu (angl. *Institute for Healthcare Improvement*, IHI) je zbral ukrepe, s katerimi lahko zmanjšamo pogostost okužb, povezanih z OŽK. Govorimo o svežnju ukrepov oz. o katetrskem svežnju. Za sveženj je značilno, da vsebuje načela dobre prakse, za katere obstaja visoka stopnja kliničnih dokazov, da so učinkoviti. Vedeti moramo tudi to, da moramo upoštevati vse ukrepe, ki so v svežnju, saj je učinkovitost vseh ukrepov vedno večja od vsote posameznih ukrepov. Z upoštevanjem ukrepov, ki so v svežnju, zmanjšamo število odstopanj in povečamo zanesljivost pri posegih in zdravljenju. Katetrski sveženj, ki ga priporoča IHI, vsebuje pet priporočil *(22)*:

- higiena rok,
- uporaba maksimalnih zaščitnih sredstev,
- klorheksidin za čiščenje in razkuževanje kože,
- izbira optimalnega mesta za vstavitev OŽK in
- dnevno preverjanje, ali je OŽK še potreben.

Na vseh oddelkih morajo biti na voljo pisna navodila za uvajanje različnih vrst žilnih katetrov. Pred vstavitvijo OŽK še enkrat ocenimo, ali je ta res potreben. Bolnik oz. njegovi svojci podpišejo pristanek za vstavitev OŽK, podpis ni potreben, kadar katetre vstavljamo urgentno. Izberemo katetre iz materialov, pri katerih je manj septičnih zapletov. Pri uporabi OVK iz poliuretana in silikona je pogostost okužb dokazano manjša, saj se zaradi lastnosti materialov, bakterije nanje težje pričvrstijo in tvorijo biofilm. Pri oceni, kakšno število katetrskih svetlin bo bolnik potreboval, vedno izberemo OVK z najmanjšim številom svetlin, ki bo še zadoščal našim potrebam.

Izberemo mesto, kjer je možnost okužbe najmanjša. Izogibamo se področij, ki so blizu operativne rane, in mest, kjer je koža vneta oz. poškodovana. V številnih raziskavah so dokazali, da je največ okužb pri OVK, ki so vstavljeni v femoralno veno. Do okužb v tem področju prihaja pogosteje zaradi bližine anogenitalne regije in izločkov iz tega področja. Po pogostosti okužb OVK so na drugem mestu OVK, ki jih vstavimo v jugularno veno. Ta predel je predvsem problematičen pri bolnikih, pri katerih pride do zatekanja izločkov iz ustno-žrelnega področja na kožo na vratu, poleg tega je koža v tem predelu toplejša kot v predelu ključnice. Najmanj okužb je, kadar vstavimo OVK v subklavijsko veno. Zaradi tega se praviloma odločimo za to anatomsko mesto, če ni dodatnih kontraindikacij *(1)*.

OVK vstavljamo praviloma v operacijski dvorani ali v sobi, ki je namenjena za izvajanje manjših aseptičnih posegov. V enotah za intenzivno terapijo uvajamo OVK v bolniških sobah, vendar med uvajanjem v sobi ne smejo potekati druge aktivnosti (nega, fizioterapija ali čiščenje). V prostoru, kjer bomo poseg izvajali, naj bodo samo osebe, ki bodo pri procesu neposredno sodelovale. Pred pričetkom uvajanja pripravimo vse potrebne pripomočke in zapremo okna. Med posegom naj bo bolnik priključen na monitor ali vsaj na pulzni oksimeter. Če ima bolnik dolge lase, mu nadenemo kapo, če ima vbodno mesto zelo poraščeno, dlake postrižemo. Britje ni ustrezno nadomestilo striženja, ker poškodujemo povrhnje plasti kože in povečamo število bakterij v predelu vbodnega mesta. Upoštevamo načela maksimalne zaščite. Asistent mora imeti ves čas posega kirurško masko, če ima dolge lase, tudi kapo.

Izvajalec si mora pred pričetkom uvajanja nadeti kapo in kirurško masko. Nato si mora razkužiti roke in počakati, da se razkužilo posuši. Nadene si sterilne kirurške rokavice in obleče plašč z dolgimi rokavi z manšetami, ki mora biti zadaj zavezan. Za tem očisti vbodno mesto z 2 % klorheksidinom v 70 % alkoholu. Bolnika prekrije z veliko sterilno rjuho, ki sega od bolnikove glave preko nog in ima razporek na mestu vstavitve. Pred uvajanjem moramo počakati, da se vbodno mesto po čiščenju popolnoma posuši. Na sterilno pogrnjeno delovno površino zložimo predmete, ki jih bomo pri uvajanju potrebovali *(4)*. OVK uvajamo po Seldingerjevi metodi *(2)*. Za pričvrstitev lahko uporabljamo šive ali folijo. V naslednjih dneh nato uporabljamo polprepustno folijo, ki ima blazinico, prepojeno s klorheksidinom. Ves čas uvajanja OVK moramo upoštevati načela zagotavljanja sterilnosti *(1, 4)*.

PICC vstavlja praviloma diplomirana medicinska sestra ob pomoči še ene diplomirane medicinske sestre. Tukaj so pogoji za uvajanje manj strogi. PICC lahko vstavljamo v bolniški sobi, vendar prav tako velja, da med posegom ne smejo potekati druge aktivnosti. V ostalem veljajo enaka priporočila kot pri vstavitvi drugih OŽK *(6)*.

Po vstavitvi izpolnimo obrazec, na katerem naj bodo podatki o datumu in uri uvajanja, mestu vstavitve, tipu katetra in številu svetlin, kdo sta bila izvajalec in asistent *(4)*. Kadar uvajamo OVK v urgentnih razmerah, kjer ne moremo upoštevati vseh pravil za zagotavljanje maksimalne zaščite in sterilnosti, moramo OVK zamenjati najkasneje v 48 urah, sicer OVK rutinsko ne menjavamo *(1, 4)*.

Pri uvajanju OVK v jugularno in femoralno veno priporočajo uporabo ultrazvoka za oceno položaja ven ali celo ultrazvočno vodenje uvajanja. Na ta način se zmanjša število poskusov kanilacije ven, kar se je izkazalo kot zaščitni dejavnik pri zmanjševanju števila okužb, povezanih z OŽK *(1, 4)*. Tudi pri uvajanju PICC vedno pogosteje uporabljamo ultrazvok, zlasti, kadar so žile slabše tipne *(4)*.

Preveze OŽK opravljamo na sedem dni, kadar za zaščito uporabljamo polprepustno folijo s klorheksidinsko blazinico. Za nego kože ob vstopišču uporabljamo 2 % klorheksidin v 70 % alkoholu. Zdravniki morajo vsak dan oceniti, ali bolnik še vedno potrebuje OŽK, in če ga ne, ga takoj odstranimo, saj na ta način pomembno zmanjšamo pojavnost okužb, povezanih z OŽK *(1)*.

V zadnjih letih so bili objavljeni številni članki, ki potrjujejo učinkovitost uporabe katetrskega svežnja. V ZDA so kot eno izmed prednostnih nalog v zdravstvu sprejeli ukrepe, s katerimi želijo čim bolj zmanjšati število okužb, povezanih z OŽK. Glede na podatke iz raziskav je razvidno, da je v večini primerov prišlo do pomembnega zmanjšanja v pojavnosti okužb, povezanih z OŽK, že v treh mesecih po uvedbi katetrskega svežnja. Ponekod v prvem četrtletju po uvedbi niso zabeležili celo nobene okužbe. V daljših opazovanih obdobjih so se okužbe nato sicer ponovno pričele pojavljati, vendar v statistično značilno nižjem številu kot pred uvedbo katetrskega svežnja *(23-26)*.

Za zmanjšanje pojavnosti okužb, povezanih z OŽK, moramo najprej poznati stanje na lastnem oddelku. Zato je smiselno najprej redno spremljanje okužb, povezanih z OŽK, analiza stanja in nato uvedba ustreznih ukrepov. Zavedati se moramo, da lahko le z doslednim upoštevanjem vseh načel, ki so v svežnju, dosežemo želene rezultate.

ZAKLJUČEK

OŽK so pripomočki, ki pomembno vplivajo na zdravljenje bolnikov. Poleg vseh pozitivnih rezultatov pa njihova uporaba prinaša tudi nekatere neželene posledice. Zaradi tega moramo skrbno pretehtati, kdo so bolniki, ki bodo imeli res korist od uporabe OŽK. Pomembno je, da katetre odstranimo takoj, ko jih bolnik ne potrebuje več. Z rednim izobraževanjem vseh, ki so v stiku z bolniki z OŽK, uspemo zmanjšati tako pogostost zapletov pri uvajanju kot tudi število okužb, povezanih z OŽK. Zaradi tega je pomembno, da imamo izdelane smernice in pisna navodila ter da uporabljamo svežnje ukrepov za preprečevanje okužb, povezanih z OŽK. Vsak oddelek, ki ima bolnike z OŽK, mora redno spremljati pojavnost okužb in glede na rezultate tudi ustrezno ukrepati.

LITERATURA

1. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter--related infections. Am J Infect Contol [internet]. 2011 [citirano 2013 Okt 13]; 38 (4 Suppl 1): 1–83. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf
2. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. Acta radiol. 1953; 39 (5): 368–76.
3. Rupp SM, Apfelbaum JL, Blitt C, et al. Practice guidelines for central venous access: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. Anesthesiology. 2012; 116 (3): 539–73.
4. Heffer AC, Androes MP. Overview of central venous access. In: Basow, DS, ed. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2013 [citirano 2013 Okt 13]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-central-venous-access?detectedLanguage=en&source=search_result&search=central+venous+line&selectedTitle=1%7E150&provider=noProvider
5. McGee WT, Horswell JL, Calderon J, et al. Validation of a continuous, arterial pressure-based cardiac output measurement: a multicenter, prospective clinical trial. Crit Care. 2007; 11 (5): R105.
6. Bowe-Geddes LA, Nichols HA. An Overview of peripherally inserted central catheters. Medscape [internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2005 [citirano 2013 Okt 13]. Dosegljivo na: http://www.medscape.com/viewarticle/508939_4
7. Eisen LA, Narasimhan M, Berger JS, et al. Mechanical complications of central venous catheters. J Intensive Care Med. 2006; 21 (1): 40–6.
8. Clermont G, Theodore AC. Arterial catheterization techniques for invasive monitoring. In: Basow, DS, ed. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2013 [citirano 2013 Okt 13]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/arterial-catheterization-techniques-for-invasive-monitoring?topicKey=SURG%2F8174&elapsedTimeMs=0&source=search_result&searchTerm=arterial+line&selectedTitle=1%7E150&view=print&displayedView=full
9. Gosbell IB, Duggan D, Breust M, et al. Infection associated with central venous catheters: a prospective survey. Med J Aust. 1995; 162 (4): 210–3.
10. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009. Am J Infect Control. 2012; 40: 396–407.
11. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004; 39 (3): 309–17.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections in Europe, 2007 [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2012 [citirano 2012 Okt 13]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_SUR_HAI_2007.pdf
13. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. N Engl J Med. 1977; 296 (23): 1305–9.
14. Sherertz RJ, Raad II, Belani A, et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol, 1990; 28 (1): 76–82.
15. Brun - Buisson C, Abrouk F, Legrand P, et al. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. Arch Intern Med. 1987; 147 (5): 873–7.
16. Band JD, Robert Gaynes R. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of intravascular catheter infections. In: Basow, DS, ed. UpToDate [internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2013 [citirano 2013 Okt 13]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-intravascular-catheter-infections?topicKey=ID%2F3806&elapsedTimeMs=3&source=see_link&view=print&displayedView=full
17. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. Crit Care Med. 2004; 32 (10): 2014–20.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Reduction in central line-associated bloodstream infections among patients in intensive care units--Pennsylvania, April 2001–March 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005; 54 (40): 1013–6.
19. Bonello RS, Fletcher CE, Becker WK, et al. An intensive care unit quality improvement collaborative in nine Department of Veterans Affairs hospitals: Reducing ventilatorassociated pneumonia and catheter-related bloodstream infection rates. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2008; 34 (11): 639–45.
20. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med. 2006; 355 (26): 2725–32.

21. Jain M, Miller L, Belt D, et al. Decline in ICU adverse events, nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. Qual Saf Health Care. 2006; 15 (4): 235-9.
22. Institute for Healthcare Improvement: Central line infection [internet]. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement ; 2013 [citirano 2013 Okt 13]. Dosegljivo na http://www.ihi.org/explore/CentralLineInfection/Pages/default.aspx
23. Marsteller JA, Sexton JB, Hsu YJ et al. A multicenter, phased, cluster-randomized controlled trial to reduce central line-associated bloodstream infections in intensive care units. Crit Care Med, 2012; 40 (11): 2933-9.
24. Pronovost PJ, Goeschel CA, Colantuoni E, et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. BMJ. 2010; 340: c309.
25. Freixas N, Bella F, Limón E, et al. Impact of a multimodal intervention to reduce bloodstream infections related to vascular catheters in non-ICU wards: a multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2013; 19 (9): 838-44.
26. Son CH, Daniels TL, Eagan JA, et al. Central line-associated bloodstream infection surveillance outside the intensive care unit: a multicenter survey. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33 (9): 869-74.

Mateja Poljšak - Prijatelj[1], Andrej Steyer[2], Marko Kolenc[3], Martin Sagadin[4]

Virusne okužbe prebavil, povezane z zdravstvom

Healthcare Associated Viral Gastroenteritis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnišnične okužbe, rotavirusi, norovirusi, epidemiologija

Virusi gastroenteritisa so pogosti povzročitelji okužb v bolnišnicah, domovih za starostnike in okrevališčih ter predstavljajo v zdravstvu dokaj velik problem. Bolnišnične okužbe potekajo navadno vzporedno z okužbami v domačem okolju. Virusi iz te skupine so raznoliki: najpogostejši so rotavirusi, norovirusi, astrovirusi in črevesni adenovirusi. V iztrebkih se virusi izločajo v velikem številu in se običajno prenašajo po fekalno-oralni poti, pogosto tudi z aerosoli pri bruhanju ter posredno preko kontaminiranih predmetov, hrane in vode. Za preprečevanje in širjenje okužb je ključna osebna higiena, umivanje in razkuževanje rok, uporaba rokavic za enkratno uporabo ter pravilno odstranjevanje izločkov in kontaminiranih predmetov. Bolnišnične okužbe povzročajo predvsem rotavirusi in norovirusi. V Sloveniji so izbruhi črevesnih nalezljivih bolezni najpogosteje prijavljeni. Norovirusi so leta 2011 povzročili največ izbruhov. Najpogosteje so jih zabeležili v domovih za starejše občane. Predhodno zdravi ljudje norovirusno okužbo hitro premagajo, toda pri bolnikih z drugo predležečo boleznijo, kot je srčno-žilna bolezen, tistih po transplantaciji in prejemnikih imunosupresivne terapije se lahko stanje resno zaplete. S sodobnimi molekularno biološkimi metodami, genotipizacijo ter sekvenčno analizo lahko epidemiološko povežemo posamezne primere virusnih okužb v zdravstvenih ustanovah v izbruh.

ABSTRACT

KEY WORDS: nosocomial transmission, rotavirus, norovirus, epidemiology

Viruses are a common cause of nosocomial viral gastroenteritis in hospitals, homes for the elderly, long-term care settings and pose significant problems in these institutions. Nosocomial outbreaks usually go on in parallel with the outbreaks in the community. Several groups of viruses cause gastroenteritis. The most common etiologic agents are rotaviruses, noroviruses, astroviruses and enteric adenoviruses. Viruses are shed in stool in large numbers. They are transmitted mainly by the faecal-oral route, but also by aerosols from vomits and through contaminated surfaces and objects. To prevent the viral spread performing proper hand hygiene protocols, removing of contaminated gloves, linen, vomits and objects

[1] Asist. strok. svet. dr. Mateja Poljšak - Prijatelj, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; mateja.poljsak-prijatelj@mf.uni-lj.si

[2] Znan. sod. dr. Andrej Steyer, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Marko Kolenc, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[4] Martin Sagadin, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

is crucial. In Slovenia enteric outbreaks were reported in high numbers in 2011. The most frequently detected causative agent was norovirus and the most frequent place of infection were homes for the elderly. In previously healthy individuals norovirus disease is of short duration. On the other hand, in patients with underlying conditions, such us cardiovascular diseases, or in patients undergoing renal transplantation and immunosuppressive therapy, norovirus infections may lead to an increase in duration of diarrhoea and may even worsen the outcome of the disease. With the application of novel molecular assays capable of detecting a broad range of viral genotypes and by performing sequence analysis, we can link sporadic cases to an outbreak.

UVOD

Enterični virusi so pomembni povzročitelji akutnega gastroenteritisa. Virusi iz te skupine so raznoliki, pripadajo različnim virusnim skupinam, med njimi so najpomembnejši rotavirusi (*Reoviridae*), človeški kalicivirusi - norovirusi in sapovirusi (*Caliciviridae*), astrovirusi (*Astroviridae*) in enterični adenovirusi vrste F (*Adenoviridae*) *(1)*. Razmnožujejo se v črevesni sluznici in se izločajo v iztrebkih v velikem številu (več kot 10^8 delcev na gram iztrebka), nekateri tudi v izbruhanini. Prenos virusov je največkrat fekalno-oralni, pogosto tudi z aerosoli pri bruhanju. Preko kužnih oseb se lahko prenesejo tudi v hrano in vodo. Povzročajo sporadične okužbe v domačem okolju in tudi izbruhe v bolnišnicah, varstvenih ustanovah za otroke in starostnike, šolah ter hotelih. V okolju so zelo obstojni, neobčutljivi so na nihanje temperature in kislost *(2)*.

Prenos virusnih okužb v bolnišnicah in drugih zdravstvenih ustanovah predstavlja velik problem. K nozokomialni okužbi prištevamo okužbe, ki se pojavijo po več kot 48 urah po sprejetju v zdravstveno ustanovo oz. v času bivanja v bolnišnici, ki je daljše kot znana inkubacijska doba dokazanega virusnega povzročitelja. Vir okužb so bolniki sami ali pa se okužbe prenesejo na bolnike od drugih bolnikov, osebja, obiskovalcev, posredno s kontaminiranimi predmeti, hrano in vodo *(3)*. Klinični znaki pri okužbah z enteričnimi virusi so podobni: slabost, driska, bruhanje, trebušni krči, povišana telesna temperatura, glavobol in bolečine v mišicah. Pogosta je dehidracija, ki lahko vodi v krče in redkeje tudi do smrti. Posebno nevarne so te okužbe pri bolnikih z drugo predležečo boleznijo, imunsko pomanjkljivostjo in tistih po presaditvi organov.

Pri sumu na bolnišnično virusno okužbo je treba čim hitreje dokazati povzročitelja, določiti virusni genotip in izvesti sekvenčno analizo genoma ter na ta način epidemiološko povezati posamezne primere virusnih okužb v izbruh.

Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja je bilo leta 2011 prijavljenih 70 izbruhov nalezljivih bolezni, med temi so zabeležili 57 izbruhov črevesnih nalezljivih bolezni. Norovirusi so bili povzročitelji v 33 izbruhih, rotavirusi v 13, v štirih izbruhih so bili povzročitelji tako noro- kot rotavirusi. Izbruhi so bili prijavljeni predvsem v domovih za starejše občane, za bolnišnice ni podatkov *(4)*.

V prispevku bomo prikazali predvsem molekularno diagnostične postopke pri sumu na bolnišnični izbruh rota- in norovirusov, ki smo jih obravnavali na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete.

ROTAVIRUSI – *REOVIRIDAE*

Prenos s kontaminirano hrano in vodo za rotaviruse ni značilen. Inkubacijska doba je manj kot 48 ur, bolezen nastopi hitro z vodeno drisko, ki traja do sedem dni, bruhanjem in hitro dehidracijo. Bolniki izločajo 10^{10} virusov na gram iztrebka. Rotavirusi so zelo odporni na običajna razkužila, zato pogosto obstanejo na bolnišničnih površinah dalj časa. Za okužbo zadošča že majhno število virusov, zato se okužbe z rotavirusi najpogosteje razširijo v bolnišnicah na otroških oddelkih pri otrocih, mlajših od pet let, pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo, redkeje na oddelkih za odrasle. Poročajo, da

je 11-32 % rotavirusnih okužb pri otrocih pridobljenih v bolnišnici *(5, 6)*. V novejših študijah poročajo o incidenci 2,9 na 100 hospitaliziranih otrok na otroških oddelkih. Na incidenco vpliva starost otroka in mesec hospitalizacije, saj so rotavirusne okužbe pogostejše v hladnejših mesecih *(7)*. Do prenosa okužb prihaja znotraj bolniških sob oz. oddelkov, redkeje se okužbe prenašajo med sobami oz. oddelki. Zdravstveno osebje večinoma ne prenaša rotavirusov znotraj bolnišnic *(8)*. Po uvedbi rotavirusnega cepiva v preteklem desetletju je vedno več otrok precepljenih, tako se bo predvidoma postopoma zmanjševalo število prenosov rotavirusov s simptomatskih bolnikov na druge bolnike na oddelkih *(9-11)*.

Za epidemiološke raziskave se izvaja molekularna tipizacija genov, določa se nukleotidno zaporedje rotavirusnih genov za beljakovini VP7 in VP4, ki določata rotavirusna genotipa G in P. V Evropi je najpogostejša genotipska kombinacija G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] in G9P[8]. V zadnjih letih se pojavljata tudi G2P[8] in G3P[8], redkeje G1P[4], G4P[9], G9P[9], G9P[4] in G2P[10] *(10, 12)*.

Za Slovenijo uradnih podatkov za bolnišnične rotavirusne okužbe ni. Navadno se genotipi, ki se pojavljajo v domačen okolju, razširjajo tudi v bolnišnicah *(6)*. V Sloveniji sta leta 2012 v analiziranih vzorcih hospitaliziranih otrok do petega leta starosti prevladovala dva rotavirusna genotipa, G1P[8] in G2P[4], ki sta skupaj predstavljata skoraj 70 % vseh sevov. Pojavljali pa so se tudi genotipi G4P[8] in G9P[8] (neobjavljeni podatki mreže EuroRotaNet).

Redkeje se pojavljajo okužbe z rotavirusi v bolnišnicah pri odraslih imunsko kompetentnih bolnikih, pogosteje pri bolnikih z drugo boleznijo in tistih z imunsko pomanjkljivostjo. Po podatkih iz mikrobiološke baze MBL smo sklepali na možnost bolnišnične rotavirusne okužbe pri dveh starejših bolnicah v negovalni bolnišnici v istih dnevih junija 2011. Pri obeh je bil določen genotip G2P[4].

NOROVIRUSI IN SAPOVIRUSI – *CALICIVIRIDAE*

Norovirusi so najpogostejši povzročitelji epidemičnega gastroenteritisa v vseh starostnih skupinah. Navajajo celo 90-odstotni delež pri vseh virusnih epidemičnih gastroenteritisih in do 50-odstotnega pri vseh povzročiteljih *(13)*. Norovirusne okužbe so večinoma mile in kratkotrajne, vendar lahko potekajo zelo resno pri dojenčkih, starostnikih in osebah z imunsko pomanjkljivostjo. Za razliko od rotavirusov se okužbe pojavljajo vse leto, pogostejše so v zimskih mesecih, zato so bolezen imenovali tudi zimska bolezen z bruhanjem in drisko *(14)*. Virusi so zelo kužni, zato so izbruhi norovirusov pogosti v bolnišnicah, na oddelkih za odrasle, v domovih za starejše in šolah. Norovirusi se zelo hitro spreminjajo, posamezniki se lahko okužijo večkrat, pogosto se ti virusi razširijo med težko bolnimi osebami, predvsem pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo na internih in negovalnih oddelkih. Čeprav so norovirusne okužbe pri predhodno zdravih ljudeh kratkotrajne in minejo brez posledic, se lahko norovirusna driska pri bolnikih z imunosupresivno terapijo po presaditvi organov razvije v kronično in se poslabša po zvišanem odmerku imunosupresivnih zdravil *(15)*.

Inkubacijska doba je 24-48 ur, bolezen traja 12-60 ur. Bruhanje je pogosto pri otrocih, pri odraslih pa je driska glavni bolezenski znak. Kontaminacija površin ob bolnikovi postelji je običajna. Norovirusi so zelo stabilni v okolju in lahko obstanejo na kontaminiranih bolnišničnih površinah tudi več dni *(13)*.

V študiji, kjer so sledili akutni norovirusni okužbi bolnikov in zaposlenih na bolnišničnem oddelku, so ugotovili, da starost bolnikov in število kopij virusnega genoma v iztrebku vplivata na dolžino virusnega izločanja pri bolnikih, ne pa pri osebju. Bolniki, ki so dobivali kortikosteroide ali druga imunosupresivna zdravila, so noroviruse izločali več kot 40 dni *(16)*. Pomembno je preučiti vlogo kroničnih norovirusnih izločevalcev pri bolnišničnih izbruhih. Ob upoštevanju protokola higiene rok asimptomatski izločevalci norovirusov med bolnišničnim osebjem redkeje prenašajo viruse kot simptomatski bolniki in osebje *(17)*. Uradnih podatkov o norovirusnih bolnišničnih okužbah v Sloveniji nimamo. Z molekularno diagnostičnimi metodami smo določili norovirusne genotipe pri 30 bolnikih po transplantaciji ledvice, ki so asimptomat-

sko izločali noroviruse več kot dva tedna. Norovirusno koncentracijo v iztrebkih teh bolnikov smo primerjali s 30 bolniki s simptomatsko okužbo. Pri kroničnih bolnikih je bila mediana koncentracije $3{,}49 \times 10^6$ ($1{,}57 \times 10^5$–$7{,}15 \times 10^7$) genomskih kopij/ml iztrebka, pri akutnih bolnikih pa je bila mediana koncentracije norovirusov $2{,}21 \times 10^7$ ($4{,}71 \times 10^5$–$1{,}78 \times 10^9$) genomskih kopij/ml iztrebka. Razlika v koncentraciji norovirusne nukleinske kisline je bila statistično značilna (Man Whitney U-test, P = 0,003). Kronično okuženi bolniki so relativno konstantno izločali noroviruse v koncentraciji 10^6–10^7 genomskih kopij/ml iztrebka tudi do 650 dni *(18)*. Vsi bolniki so ves čas izločali isti sev, med prvim in zadnjim vzorcem bolnikov je prišlo le do majhne razlike v nukleotidnem zaporedju. Genotipi, ki so se pojavljali, so bili GII.1, GII.4, GII.6, GII.7 in GII.17. Pri dveh bolnikih, ki sta bivala v istem času na bolnišničnem oddelku, smo določili genotip GII.4 in dokazali bolnišnično okužbo *(19)*.

Za sapoviruse je podatkov v literaturi o bolnišničnih okužbah malo. Pri sapovirusih je inkubacijska doba krajša, in sicer 24-36 ur, bolezen lahko traja tudi do štiri dni, pri odraslih in otrocih se običajno pojavita bruhanje in driska *(20)*.

ASTROVIRUSI – *ASTROVIRIDAE*

Podatkov v literaturi o bolnišničnih okužbah z astrovirusi je zelo malo. Poročali so predvsem o izbruhih na otroških oddelkih *(21, 22)*.

PREPREČEVANJE OKUŽB

Za preprečevanje in širjenje okužb je ključna osebna higiena. Med ključne ukrepe sodijo uporaba rokavic za enkratno uporabo, umivanje rok z milom in vročo vodo pred uživanjem hrane in po njem, po kontaktu z bolnikom, njegovimi osebnimi predmeti, priborom, posteljnino in brisačami. Pravilno je treba odstraniti iztrebke, izbruhanino, čistiti in razkužiti površine.

Rotavirusno cepivo je na tržišču že 10 let, norovirusno je v fazi preizkušanja.

DIAGNOSTIKA

Ob sumu na bolnišnični izbruh je zelo pomembno, da hitro dokažemo povzročitelja in ugotovimo izvor okužbe ter tako preprečimo širjenje okužb. Rotavirusi in adenovirusi se izločajo v iztrebku v tako velikem številu, da jih še vedno lahko dokažemo z elektronsko mikroskopijo, vendar večina laboratorijev ti dve virusni skupini dokazuje z encimsko imunsko metodo za dokazovanje virusnega antigena. Kaliciviruse in astroviruse v zadnjih letih dokazujemo izključno z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (angl. *polimerase chain reaction*, PCR). Pri sumu na bolnišnično okužbo je tudi pri rotavirusih in adenovirusih treba izvesti še molekularni test za dokaz virusne nukleinske kisline. Pri vseh virusih izvedemo še genotipizacijo ter sekvenčno analizo za primerjavo nukleotidnih zaporedij v izbruhu najdenih virusov. Na ta način lahko epidemiološko povežemo posamezne primere virusnih okužb v izbruh.

ZAKLJUČKI

Z molekularno biološko diagnostiko smo v preteklih letih lahko pojasnili način vnosa gastroenteričnih virusov iz domačega v bolnišnično okolje ter raznos virusov med bolniki in osebjem. Verjetno na raznos rotavirusov in norovirusov vpliva njihova velika različnost med sevi. Za preprečitev okužb z enteričnimi virusi v bolnišničnem okolju lahko pomembno znižamo tveganje za okužbo in posledično znižamo tveganje za izbruhe z rednim umivanjem rok, pravilnim odstranjevanjem iztrebkov, izbruhanin ter čiščenjem in razkuževanjem kontaminiranih predmetov in perila. Simptomatske bolnike je treba izolirati v prostore z ločenimi sanitarijami. Pri čiščenju iztrebkov, izbruhanin in kontaminiranega perila si mora osebje nadeti rokavice za enkratno uporabo, zaščitno obleko in masko ter preprečiti nastanek aerosolov, vse kontaminirane predmete pa je treba pospraviti v plastične vreče ter jih poslati v pralnico. Čeprav lahko okuženi bolniki viruse izločajo tudi več tednov, je možnost prenosa virusov v okolje in na druge osebe, potem ko je iztrebek formiran, majhna. Velikokrat je še vedno pomen teh okužb podcenjen.

LITERATURA

1. Desselberger U, Gray J. Viruses associated with acute diarrhoeal disease. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, et al, eds. Principles and practice of clinical virology. Chichester, UK: 5th ed. 2004. p. 249-70.
2. Abad FX, Pinto RM, Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomities. Appl Environ Microbiol. 1994; 60 (10): 11-7.
3. Fijan S, Poljšak-Prijatelj M, Steyer A, et.al. Rotaviral RNA found in wastewater from hospital laundry. Int J Hyg Environ-Health. 2006; 209 (1): 97-102.
4. IVZ: Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni 2011 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije [citirano 2013 Oct 15]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=105&pi=5&_5_id=788&_5_PageIndex=0&_5_groupId=219&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=105-5.0.
5. Johansen K, Hedlund KO, Zweygberg-Wirgart B, et al. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance. Scand J Infect Dis. 2008; 40 (11-12): 958-64.
6. Cunliffe NA, Booth JA, Elliot C, et al. Healthcare-associated viral gastroenteritis among children in a large pediatric hospital, United Kingdom. Emerg Infect Dis. 2010; 16 (1): 55-62.
7. Bruijning-Verhagen P, Quach C, Bonten M. Nosocomial roravirus infection: a meta-analysis. Pediatrics. 2012, 129 (4): 1011-9.
8. Steele AD, Minisi YN, Williams MM, et.al. Electrophoretic typing of nosocomial rotavirus infection in general pediatric unit showing the continual introduction of community strains. J Med Virol. 1993, 40 (2): 126-32.
9. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. Vaccine. 2004; 12: 304-6.
10. Foster J, Guarino A, Parez N, et al. Hospital based surrveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. Pediatrics. 2009; 123 (3): 393-400.
11. Parashar UD, Glass RI. Rotravirus vaccines-early success, remaining questions. N Engl J Med. 2009; 360 (11): 1063-5.
12. Fruhwirth M, Heininger U, Ehlken B, et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20 (8): 784-91.
13. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, et.al. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging healthcare associated pathogens: norovirus, Clostridium difficile, and Acinetobacter species. Am J Infect Control. 2010; 38 (5 suppl 1): S25-S35.
14. Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, et al. Noroviruses: A comprehensive review. J Clin Virol. 2008; 44 (1): 1-8.
15. Roddie C, Paul JPV, Benjamin R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. Clin Infect Dis. 2009; 49 (7): 1061-8.
16. Furuya D, Kobayashi K, Hosono Y, et al. Age, viral copy number, and immunosuppressive therapy affect the duration of norovirus RNA exrection in inpatients diagnosed norovirus infection. Jpn J Infect Dis. 2011; 64 (2): 104-8.
17. Sukhrie FHA, Teunis P, Vennema H, et al. Nosocomial transmission of norovirus is mainly caused by symptomatic cases. Clin Infect Dis. 2012; 54 (7): 931-7.
18. Steyer A, Sagadin M, Kolenc M, et al. Quantitative detection and dynamic of norovirus excretion in immunocompromised patients with chronic norovirus infections. 14th Annual Meeting of the European Society of Clinical Virology ESCV; 2011 Sep 21-24: Funchal, Madeira (Portugal). p. 128.
19. Poljšak-Prijatelj M, Kolenc M, Furar Š, et al. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. XV International Congress of Virology IUMS; 2011 Sep 11-16: Sapporo (Japan) [CD-ROM]. VI-PO24-13.
20. Rockx B, de Wit M, Vennema H, et al. Natural history of human calicivirus infection: a prospect cohort study. Clin Infect Dis. 2002; 35 (3): 246-53.
21. Esahli H, Brebäck K, Bennet R, et.al. Astroviruses as a cause of nosocomial outbreaks of infant diarrhea. Pediatr Infect Dis J. 1991; 10 (7): 511-5.
22. Li CY, Liu N, Guo WD, et.al. Outbreak of Neonatal Gastroenteritis Associated with Astrovirus Serotype 1 at a Hospital in Inner Mongolia, China. J Clin Microbiol. 2010; 48 (11): 4306-9.

Tatjana Mrvič[1], Blaž Pečavar[2], Miroslav Petrovec[3]

Bolnišnične okužbe z virusom gripe

Hospital-Acquired Influenza Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nozokomialna gripa, bolnišnica, preprečevanje, cepljenje

Gripa je sezonsko virusno obolenje dihal, ki ga povzročajo virusi influence tipa A in B. Število opisanih izbruhov v bolnišnici pridobljene gripe in znanje o njihovih značilnostih se je v preteklih desetletjih povečalo. V bolnišničnem okolju, kamor virus pride preko zdravstvenih delavcev, bolnikov, svojcev in drugih oseb, ki prihajajo v stik z bolniki, predstavlja pomemben problem, saj poveča obolevnost in umrljivost bolnikov, posledično pa povzroča tudi dodatne stroške zdravljenja. Vzrok za to so poleg same gripe še sekundarne bakterijske okužbe in poslabšanje osnovne bolnikove bolezni, kar vodi v uporabo dodatnih zdravil (npr. antibiotiki, protivirusna zdravila) in podaljšan čas hospitalizacije. Prepoznavanje je v bolnišničnem okolju težje, saj lahko pridružene bolezni in zdravila, ki jih bolniki prejemajo, spremenijo klinično sliko bolezni. Ob upoštevanju ukrepov za preprečevanje, kamor sodijo pravočasno vsakoletno cepljenje bolnikov in njihovih kontaktov, vzpostavitev učinkovitih barier, farmakološka profilaksa in umik obolelih kontaktov, lahko breme bolnišnične gripe uspešno zmanjšamo. Pri tem je pomemben poudarek na cepljenju zdravstvenih delavcev, ki predstavljajo enega izmed najpomembnejših virov okužbe.

ABSTRACT

KEY WORDS: nosocomial influenza, hospital, prevention, vaccination

Influenza is a seasonal viral disease of respiratory tract, caused by influenza type A and B viruses. The number of recorded hospital-acquired outbreaks of influenza and the knowledge about their characteristics has grown in the past decades. The disease enters a hospital environment through healthcare workers, patients, their family members and others in contact with the patient. It causes increased morbidity and mortality and also comes with increased costs. The reasons for this are, in addition to the illness itself, secondary bacterial infections and deterioration of patient's chronic diseases, which lead to higher consumption of medicines (e.g. antibiotics, antiviral medicines) and longer hospital stay. Recognition is more difficult in hospital environment as chronic diseases and medicines can affect the clinical presentation. Following the recommended measures for prevention, which includes timely annual vaccination of patients and their contacts, effective barriers, pharmacological prophylaxis, and withdrawal of infected contacts, can lessen the burden of hospital-acquired influenza. Special consideration has to be made on vaccination of healthcare workers, who present one of the most important sources of infection.

[1] Asist. Tatjana Mrvič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tatjana.mrvic@kclj.si

[2] Blaž Pečavar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[3] Prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Gripa, ki vsako leto prizadene 5–15 % svetovne populacije in povzroči 250.000–500.000 smrti, je akutno virusno obolenje, ki se pojavlja sezonsko v zimskih mesecih in ga povzročajo virusi influence tipa A in B iz družine ortomiksovirusov *(1, 2)*. Tipično se okužba kaže z visoko vročino, slabim počutjem, bolečinami v mišicah in suhim kašljem, vendar ni popolnoma jasno, ali lahko definicijo iz splošne populacije prenesemo tudi na bolnišnično okolje, saj ima le polovica bolnikov, pri katerih dokažemo virus, gripi podobno obolenje *(1, 3)*. O gripi, pridobljeni v bolnišnici, govorimo, kadar se simptomi pojavijo vsaj 72 ur po sprejemu in je okužba mikrobiološko potrjena *(4)*. Najpogostejši simptomi v študiji 207 oseb z gripo, pridobljeno v bolnišnici, so bili kašelj (90 %), povišana telesna temperatura (66 %) in utrujenost (52 %) *(5)*. Povišano telesno temperaturo (37,8 °C ali več) so izmerili pri 60 % bolnikov in le polovica (51 %) bolnikov je izpolnjevala kriterije Centra za nadzor in preprečevenje bolezni iz Atlante v ZDA za gripi podobno obolenje (angl. *influenza-like illness*, ILI) (povišana telesna temperatura in kašelj ali bolečina v žrelu) *(5)*. Odstotek asimptomatskih okužb se najverjetneje giblje med 28 in 59 % *(3)*. V avstralski pediatrični študiji so bili tipični znaki gripe (kašelj, kataralni znaki in povišana telesna temperatura) pri nozokomialni gripi manj pogosti (38,3 % proti 20,6 %, $p < 0,05$) *(6)*. Prepoznava simptomov je otežena tudi zaradi zdravil, ki jih bolniki prejemajo (antipiretiki, zdravila s protivnetnim delovanjem), in predpostavke, da je večina okužb dihal v bolnišnici bakterijskih *(3, 6)*. Ker je inkubacijska doba 1,9 dneva, je včasih težko ločiti nozokomialno okužbo od tiste, ki je pridobljena izven bolnišničnega okolja *(3)*. Dodatno je ta ločnica otežena pri zdravstvenih delavcih (ZD), ki se vsakodnevno gibljejo v obeh okoljih *(3)*. Verjetnost za okužbo je zaradi večje izpostavljenosti večja pri ZD *(4)*. Po angleški serološki študiji do 23 % ZD v sezoni preboli klinično ali asimptomatsko obliko gripe *(4)*.

Na področju Severne Amerike (ZDA, Kanada), Evrope (Francija, Španija, Švedska, Nizozemska in Velika Britanija) in Azije (Japonska) je med letoma 1950 in 2000 prišlo do povečanega števila zaznanih izbruhov nozokomialne gripe, ki so jih navadno opazili med decembrom in januarjem (leta 1950 je bil opisan en, leta 2000 pa devet izbruhov) *(3)*. Število kliničnih primerov se je gibalo med 11 in 59 % in število laboratorijsko potrjenih med 32 in 53 % od vseh bolnikov v bolnišnici *(3)*. Incidenčna stopnja je bila 0,73–2,62 bolnikov na 10.000 bolnišničnih dni *(3)*.

Virus gripe, ki preživi 24 ur na sobni temperaturi in nizki relativni vlažnosti, se prenaša kapljično z delci, ki nastajajo pri kašljanju, kihanju in govorjenju, ter neposrednim in posrednim stikom *(2, 4)*. Virus se začne izločati vsaj en dan pred nastopom simptomov, trajanje izločanja pa je odvisno od starosti in imunskega sistema bolnika, in sicer *(2, 4)*:

- nehospitalizirani otroci ga izločajo sedem dni ali več,
- nehospitalizirani zdravi odrasli štiri do pet dni po pričetku simptomov,
- hospitalizirani starejši do sedem dni,
- otroci, ki so zdravljeni v bolnišnici zaradi drugih bolezni in se tam okužijo z virusom gripe, do 21 dni in,
- osebe z oslabljeno imunostjo (napredovala okužba s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus,* HIV), po presaditvi kostnega mozga, levkemija) pa virus izločajo dlje časa (tudi do devet tednov in več).

Obdobje kužnosti ni natančno definirano, po nekaterih podatkih so vse okužene osebe kužne vsaj dva dni, 30 % tri dni, 40 % štiri dni, 20 % pet dni in 10 % šest dni *(3)*.

Zaposleni, ki se lahko okužijo v bolnišničnem okolju ali zunaj njega, predstavljajo enega izmed najpomembnejših virov za okužbo z gripo v bolnišnici *(2, 3)*. Drugi možni viri za okužbo so drugi bolniki, svojci in druge osebe, ki prihajajo v stik z bolnikom *(3, 4)*.

Zaradi kratke inkubacijske dobe in učinkovitega širjenja lahko gripa povzroča izbruhe okužb dihal ter je še posebej nevarna v bolnišničnem okolju in ustanovah za dolgotrajno oskrbo, kjer imajo bolniki pogosto pridružene bolezni, ki oslabijo delovanje obrambnih mehanizmov (migetalke, sluz, starost, slabši imunski sistem, imunosupre-

sivna zdravila) *(3, 4, 7, 8)*. Pri otrocih so dejavniki tveganja kronična nevrološka, srčna, metabolna in jetrna obolenja, okvare imunskega sistema ter izpostavljenost cigaretnemu dimu *(6)*. Med najpogostejše zaplete pri otrocih sodita pljučnica in vnetje srednjega ušesa, ki jima sledijo druge bakterijske okužbe ter drugi zapleti (leta 2009/2010 je imelo 26 % hospitaliziranih otrok z okužbo z virusom pandemske gripe H1N1 vročinske krče, odstotek je bil pri okuženih s sezonsko gripo za polovico manjši) *(6, 9)*. Nozokomialne virusne okužbe so povezane s podaljšano hospitalizacijo in večjo umrljivostjo.

Gripa je pomemben razlog obolevnosti in smrtnosti pri osebah, starejših od 65 let, in kronično bolnih *(8, 10)*. Starejši, ki umrejo zaradi pljučnice ali poslabšanja predhodnega srčnega oz. pljučnega obolenja ob gripi, predstavljajo približno 90 % vseh umrlih zaradi gripe *(4)*. Umrljivost zaradi nozokomialne gripe je v akutnih in geriatričnih bolnišnicah 16 %, med bolniki na intenzivni negi in pri osebah po transplantaciji, pa 33–60 % *(4)*. Dodatni stroški, ki nastanejo zaradi bolnišnične gripe, lahko znašajo do 7500 dolarjev na bolnika *(1, 4, 6)*.

PREPREČEVANJE

V nadaljevanju bodo našteti ukrepi za učinkovito preprečevanje gripe, s katerimi zmanjšamo število bolnišničnih respiratornih virusnih okužb oz. število prenosov *(10)*.

Cepljenje bolnikov pred začetkom sezone gripe

Najboljši način preprečevanja gripe je vsakoletno cepljenje ogroženih oseb, in sicer naj bi se cepili *(2, 4, 8, 11)*:

- otroci med šestim in 59. mesecem starosti,
- odrasli, starejši od 65 let,
- oskrbovanci v domovih za kronično oskrbo,
- bolniki s kroničnimi pljučnimi, srčno-žilnimi, ledvičnimi, jetrnimi, nevrološkimi, hematološkimi ali metabolnimi boleznimi,
- otroci in adolescenti med šestim mesecem in 18. letom, ki prejemajo dolgotrajno terapijo z aspirinom ter so v nevarnosti, da razvijejo Reyev sindrom po okužbi,
- ženske, ki so ali bodo noseče v sezoni gripe,
- osebe z bolezensko debelostjo (indeks telesne mase 40 ali več) in
- osebe z oslabljenim delovanjem imunskega sistema (okužba z virusom HIV in imunosupresija zaradi zdravil itd.) ter njihovi kontakti (tudi ZD).

S cepljenjem ogroženih oseb predvsem preprečujemo sekundarne bakterijske okužbe dihal (pljučnica) in smrt *(7)*. Učinkovitost cepljenja je manjša pri skupini starostnikov, ki so starejši od 60 let in imajo pridružene kronične bolezni *(7, 8)*. Razlogov za slabšo učinkovitost cepljenja je več: okrnjen imunski sistem, manjše število limfocitov B, imunosupresivna terapija itd. *(7, 8)*. Cepljenje je tudi eden izmed načinov kontrole epidemije, saj zmanjša verjetnost za okužbo in stopnjo kužnosti, vendar je ta ukrep uspešen le, če je pričakovana dolžina epidemije daljša od inkubacijske dobe (približno 15 dni) *(3)*.

Cepljenje kontaktov

Raziskav, ki bi nedvoumno potrdile, da cepljenje ZD preventivno deluje na obolevnost bolnikov, ni, kljub temu pa ostajajo predvidevanja, da deluje zaščitno *(12)*. Cepljenje ZD zmanjša število okužb pri njih samih, zmanjša pa tudi število prenosov na hospitalizirane bolnike in vpliva na umrljivost starejših bolnikov *(10)*. V francoski študiji (55 oseb), izvedeni v akutni bolnišnici, so prikazali manjšo obolevnost bolnikov iz domov starejših občanov, kjer je bilo več ZD cepljenih *(12)*. V ameriški pediatrični študiji niso dokazali povezave med precepljenostjo in številom nozokomialne gripe *(10)*. Cepljenje zdravih ZD omogoča 90-odstotno serološko zaščito in zmanjša odsotnost z delovnega mesta *(6)*. Slaba precepljenost ZD, ki redko preseže 40 %, je najpogosteje posledica slabe poučenosti o možnih neželenih učinkih *(2, 13)*.

Vzpostavitev učinkovitih barier – higiena rok, uporaba rokavic in mask, izolacija

Z uvajanjem ukrepov za zmanjševanje prenosov spremenimo naravni potek izbruha *(3)*. Osebe s sumom na gripo je treba kapljično izolirati, dokler okužbe ne potrdimo ali ovržemo *(2, 4)*. Prav tako je treba vse bolnike s potrjeno diagnozo gripe kapljično izolirati, bolnike z enakim tipom lahko izoliramo kohortno *(4)*. Obiskovalcem z vročino in znaki respiratorne okužbe je treba obisk bolnikov odsvetovati *(4)*.

Preprečevanje z zdravili

Možna je tudi zaščita z zdravili (amantadin, rimantadin, oseltamivir, zanamivir) *(4)*. Inhalacije zanamivira preprečujejo naravno okužbo z virusom gripe. Ponudimo jih vsem izpostavljenim bolnikom ne glede na cepilni status in tudi necepljenim (ali v dveh tednih pred izpostavitvijo cepljenim) ZD *(2, 4)*. V Sloveniji za zaščito primarno uporabljamo oseltamivir. Za ZD zaščite rutinsko ne uporabljamo. Kontraindikacije za oseltamivir in zanamivir so preobčutljivost na učinkovino ali katero izmed pomožnih snovi v zdravilu. Oseltamivira ne uporabljamo pri otrocih, mlajših od enega leta, zanamivira pa pri otrocih, mlajših od pet let. Pri oseltamiviru je treba prilagoditi odmerek pri osebah, starejših od 13 let, ki imajo zmerno ali hudo ledvično okvaro (za osebe pod starostjo 13 let ni zadostnih podatkov). Podatkov o učinkovitosti in varnosti za zanamivir pri bolnikih s hudo astmo ali drugimi kroničnimi pljučnimi boleznimi dihal, z nestabilnimi kroničnimi boleznimi in z oslabljenim imunskim sistemom zaradi nezadostnega števila omenjenih bolnikov ni. Pri zelo redkih bolnikih so poročali o pojavi bronhospazma *(14, 15)*.

Odsotnost z dela v času prebolevanja okužbe

ZD, ki kaže znake okužbe dihal v sezoni gripe, je treba odstraniti z delovnega mesta oz. jim onemogočiti stik z bolniki *(4)*. Slednjemu se lahko izognemo ob dosledni uporabi kirurške maske in dobri higieni rok *(2)*.

ZAKLJUČEK

V bolnišničnem okolju lahko okužba z virusi gripe pomembno vpliva na potek in izid zdravljenja bolnikov, ki so zaradi svojih pridruženih bolezni ranljivejši. Ker je klinični potek drugačen pri bolnih, je treba v času sezone gripe posebno pozornost nameniti možni okužbi, saj se ta pogosto ne kaže z vsemi značilnimi simptomi in znaki. Izjemnega pomena je tudi preprečevanje, ki se ne prične ob pojavu prvega primera, temveč poteka celo leto z izobraževanjem ZD in tudi splošne populacije o možnih načinih preprečevanja.

LITERATURA

1. Mandell GL, Bennett JE, Churchill Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
2. Maltezou HC. Nosocomial influenza: new concepts and practice. Curr Opin Infect Dis. 2008; 21 (4): 337–43.
3. Voirin N, Barret B, Metzger MH, et al. Hospital-acquired influenza: a synthesis using the Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection (ORION) statement. J Hosp Infect. 2009; 71(1): 1-14.
4. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, et al. Influenza in the acute hospital setting. Lancet Infect Dis. 2002; 2(3): 145-55.
5. Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am. 2006; 27 (3): 266-70.
6. Khandaker G, Rashid H, Zurynski Y, Richmond PC, et al. Nosocomial vs community-acquired pandemic influenza A (H1N1) 2009: a nested case-control study. J Hosp Infect. 2012; 82 (2): 94-100.

7. Carman WF, Elder AG, Wallace L, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. Lancet. 2000; 355 (9198): 93-7.
8. Berg HF, Van Gendt J, Rimmelzwaan GF, et al. Nosocomial influenza infection among post-influenza-vaccinated patients with severe pulmonary diseases. J Infect. 2003; 46 (2): 129-32.
9. Heininger U, Baer G, Ryser AJ, et al. Comparative analysis of clinical characteristics of pandemic influenza a/h1n1 and seasonal influenza a infections in hospitalized children. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32 (3): 293-6.
10. Weedon KM, Rupp AH, Heffron AC, et al. The impact of infection control upon hospital-acquired influenza and respiratory syncytial virus. Scand J Infect Dis. 2013; 45 (4): 297-303.
11. Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. MMWR Recomm Rep. 2013; 62 (RR-07): 1-43.
12. Bénet T, Régis C, Voirin N, et al. Influenza vaccination of healthcare workers in acute-care hospitals: a case-control study of its effect on hospital-acquired influenza among patients. BMC Infect Dis. 2012; 12: 30.
13. Horcajada JP, Pumarola T, Martínez JA, et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. Eur Respir J. 2003; 21 (2): 303-7.
14. Roche farmacevtska družba d.o.o. Tamiflu ® - Povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Roche farmacevtska družba d.o.o.; 2013 [citirano 2013 Okt 26]. Dosegljivo na: http://www.roche.si/portal/roche-slovenija/domov
15. GSK d. o. o. Relenza - Povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: GlaxoSmithKline; 2012 [citirano 2013 Okt 27]. Dosegljivo na: http://www.gsk.si/

Tatjana Mrvič[1], Maja Sočan[2]

Cepljenje zdravstvenih delavcev proti gripi v Sloveniji

Vaccination of Healthcare Workers Against Influenza in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: gripa, cepljenje, zdravstveni delavci

Gripa povzroča vsakoletne epidemije. Ocenjuje se, da v sezoni gripe globalno težje zboli okrog pet milijonov ljudi, do 500.000 jih zaradi bolezni ali njenih zapletov umre. Najučinkovitejša metoda preprečevanja gripe je cepljenje. Necepljeni zdravstveni delavci prispevajo k izbruhom gripe v zdravstvenih ustanovah. S tem vplivajo na povečano obolevnost oz. zaplete in smrtnost bolnikov, povečano obolevnost zaposlenih in odsotnost z dela ter povečane ekonomske stroške za zdravstveni sistem. Kljub tem nespornim dejstvom je precepljenost zdravstvenih delavcev proti gripi v evropskih državah, vključno s Slovenijo, nizka. Razlogi za odklanjanje cepljenja proti gripi pri slovenskih zdravstvenih delavcih so zelo podobni kot v laični javnosti. Izkazalo se je, da so zdravstveni delavci prepričani, da jih gripa ne ogroža in da imajo premalo znanja o sami bolezni in cepivu. Bojijo se tudi neželenih učinkov po cepljenju. Na nizko precepljenost verjetno delno vpliva tudi dejstvo, da je cepljenje proti gripi v evropskih državah le priporočljivo. V Združenih državah Amerike cepljenje zdravstvenih delavcev proti gripi priporočajo že od leta 1981. S številnimi pristopi in ukrepi so uspeli v 30 letih dvigniti precepljenost ZD na 50–70 %, kar pa še vedno ne zadostuje za zagotavljanje imunosti populacije. Ko so cepljenje proti gripi za zdravstvene delavce uzakonili kot obvezno, se je precepljenost dvignila na več kot 90 %. Ker je obvezno cepljenje verjetno edini učinkoviti način doseganja visoke precepljenosti zdravstvenih delavcev, bi bilo smiselno o tem razmisliti tudi v Sloveniji in celotni Evropski uniji.

ABSTRACT

KEY WORDS: influenza, vaccination, healthcare workers

Influenza causes yearly epidemics with five million people getting seriously ill and up to 500,000 deaths because of disease or complications. Vaccination is the most effective method of preventing influenza. Nosocomial influenza outbreaks attributed to unvaccinated healthcare workers contribute to patient morbidity, complications and deaths, personnel illnesses and absenteeism, and increased economic costs for the healthcare system. Despite all these facts, influenza vaccination rates in Europe, including Slovenia, are low. The reasons for refusal of vaccination among Slovenian healthcare workers are the same as in non-professional population. Healthcare workers are convinced that influenza is non-threatening to them. They lack knowledge about the disease and vaccine and are afraid of vaccine side-effects. The fact that influenza vaccination is only recommended and not

[1] Asist. Tatjana Mrvič, dr. med., Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tatjana.mrvic@kclj.si

[2] Doc. dr. Maja Sočan, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

mandatory in European countries has probably some impact on low vaccination rates as well. In the United States of America, influenza vaccination for healthcare workers has been recommended since 1981. With different approaches and actions they managed to raise the vaccination rate in healthcare workers to 50–70% in the last 30 years, but this was not enough to provide herd immunity. Only after vaccination for healthcare workers became mandatory, vaccination rates raised to more than 90%. Since mandatory vaccination is probably the only effective way to achieve high vaccination coverage in healthcare workers, we should consider it also in Europe.

UVOD

Gripa po svetu povzroča vsakoletne epidemije, v katerih težje zboli okrog pet milijonov ljudi, 250.000–500.000 pa jih zaradi bolezni ali njenih zapletov umre *(1)*. Najučinkovitejša metoda preprečevanja epidemij gripe, obolevnosti in smrti zaradi gripe in njenih posledic je cepljenje. Zaradi dejstva, da prihajajo zdravstveni delavci (ZD) praviloma v stik z najranljivejšo populacijo (kronični bolniki, majhni otroci in starostniki), je pomemben način preprečevanja širjenja gripe cepljenje ZD. Center za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) priporoča vsakoletno cepljenje proti gripi za ZD že od leta 1981 *(2)*. Od takrat so zdravstvene ustanove (ZU) v ZDA ustanovile prostovoljne programe za izvajanje cepljenja proti gripi z namenom preprečevanja okužbe in smrti zaradi gripe pri njihovih bolnikih. Njihov skupni cilj je doseči več kot 90-odstotno precepljenost ZD do leta 2020. Kljub naporom je bilo v letih 2004–2008 cepljenih le okrog 40 % ZD *(3)*. Nekatere ZU so izvajale visoko organizirane in agresivne kampanje za promocijo cepljenja ZD, vendar tudi njim precepljenosti ni uspelo dvigniti na več kot 50–70 % *(3, 4)*. V sezoni 2011/2012 so poročali o skoraj 70-odstotni precepljenosti ZD; največ cepljenih je bilo zdravnikov in medicinskih sester (77,9 %) *(4)*. V ustanovah za kronično nego je bil delež precepljenih ZD bistveno nižji (52 %) *(4)*. Že od leta 2004 pa so pričele nekatere ZU v ZDA predpisovali obvezno cepljenje proti gripi kot pogoj za zaposlitev ZD. To se je izkazalo kot najučinkovitejša metoda dviga precepljenosti, saj so z njo dosegli cilj več kot 90 % cepljenih ZD *(5)*.

Ker se gripa širi z neposrednim in posrednim stikom ter kapljično (v določeni meri tudi aerogeno), je širjenje okužbe enostavno in hitro, še posebej v zaprtih kolektivih (vrtci, šole, pisarne, ustanove za kronično nego, ZU). Bolniki postanejo kužni en do štiri dni pred pojavom simptomov, le okrog 50 % okuženih pa nato razvije klasične simptome gripe. ZD, ki niso cepljeni proti gripi, so tako vir bolnišničnih okužb in izbruhov bolezni v ZU. Izbruhi imajo za posledico povečano obolevnost in smrtnost bolnikov, povečano odsotnost z dela in povečane stroške za zdravstveni sistem. Opravljene raziskave poročajo, da je število izbruhov gripe v ZU podcenjeno. Ocenjujejo, da se letno z gripo okuži 11–59 % ZD, ki nadaljujejo s svojim delom in tako prenesejo okužbo na 3–50 % izpostavljenih bolnikov *(5)*. Smrtnost zaradi gripe v ZU znaša od 16 % pri bolnikih na navadnih oddelkih do 33–60 % v transplantacijskih enotah *(5)*. Izbruhi gripe v ZU so povezani tudi z visokimi neposrednimi in posrednimi stroški. V ZDA so ocenili letne zdravstvene stroške zaradi gripe na 3–5 milijard dolarjev *(5)*. Največji pa so posredni stroški zaradi izgubljene produktivnosti in odsotnosti z delovnega mesta v času gripe. Ocene v ZDA, Franciji in Nemčiji kažejo, da so ti posredni stroški 5–10-krat višji kot neposredni zdravstveni stroški in znašajo 10–15 milijard dolarjev *(6)*.

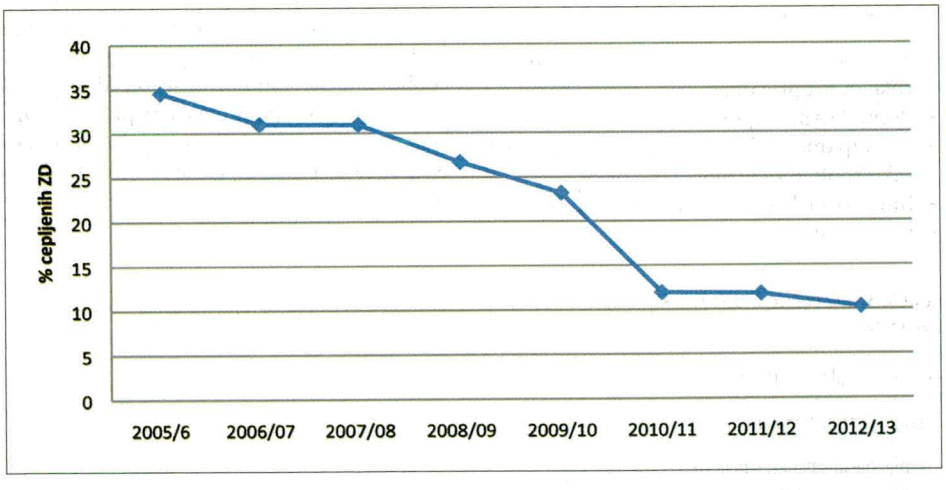
Kljub vsem zgoraj naštetim dejstvom pa ZD še vedno zavračajo cepljenje proti gripi. Razlogi za odklanjanje cepljenja so v splošnem enaki kot v laični populaciji. Večina se jih boji stranskih učinkov po cepljenju (tudi bolečin v mišicah in lokalne otekline na mestu cepljenja), verjamejo, da jih gripa ne ogroža, ne verjamejo v učinkovitost cepiva,

bojijo se resnih neželenih učinkov po cepljenju (npr. Guillain-Barréjevega sindroma) ali celo, da bi po cepljenju zboleli, čeprav cepivo proti gripi ne vsebuje živega virusa.

CEPLJENJE ZDRAVSTVENIH DELAVCEV PROTI GRIPI V SLOVENIJI

V Sloveniji so priporočila za cepljenje proti gripi enaka kot v razvitih državah oz. so v skladu s priporočili Svetovne zdravstvene organizacije. Cepljenje proti gripi se priporoča vsem starejšim od šestih mesecev *(7)*. Še zlasti je cepljenje priporočljivo za kronične bolnike, starejše od 65 let, majhne otroke do tretjega leta starosti, nosečnice in ZD. Kljub širokim priporočilom je precepljenost v Sloveniji še vedno zelo nizka, ena najnižjih v Evropski uniji (EU). V pretekli sezoni (2012/2013) se je cepilo nekaj več kot 86.000 ljudi, od tega je približno 50 % starejših od 65 let *(8)*. Najvišjo precepljenost proti gripi smo dosegli v sezonah, ko se je pojavila aviarna influenca pri ljudeh. Pandemija in z njo povezane težave s cepivom, nezaupanje prebivalstva v varnost in učinkovitost cepiva proti pandemski gripi so vplivali na slabo precepljenost oz. upad števila cepljenih po letu 2009.

ZU v Sloveniji se zavedajo pomena visoke precepljenosti ZD in omogočajo brezplačno cepljenje za svoje zaposlene. Kljub temu pa se za cepljenje proti gripi odloča malo ZD. Njihovo število se v zadnjih letih vztrajno znižuje. To je lepo vidno iz podatkov, ki jih je zbrala Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb (SPOBO), o številu precepljenih ZD v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKC LJ) v zadnjih osmih letih (slika 1).



Slika 1. *Odstotek precepljenih zdravstvenih delavcev proti gripi v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v sezonah 2005/2006–2012/2013. % cepljenih ZD – odstotek precepljenih zdravstvenih delavcev.*

Obstajajo tudi velike razlike med oddelki in klinikami znotraj UKC LJ glede odnosa zaposlenih do cepljenja proti gripi. Že vsa leta ima najvišjo precepljenost Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, kjer je bilo v zadnji sezoni cepljenih 41 % zaposlenih, medtem ko se delež precepljenih na drugih klinikah giblje med 3 in 12 %. Število cepljenih zdravnikov in zobozdravnikov se je v osmih letih znižalo s skoraj 50 % na 25 %. Najbolj zaskrbljujoče pa je, da je v zadnjih letih zelo upadlo število cepljenih zdravstvenih tehnikov, ki imajo največ stika z bolniki. V sezoni 2005/2006 se jih je cepilo 32,7 %, v zadnji sezoni 2012/2013 pa le še 5,9 %. V UKC LJ razlogov za tak upad ne poznamo v celoti. Velik vpliv na zmanjšanje precepljenosti je zelo verjetno imela negativna izkušnja v sezoni 2009/2010 zaradi pretiravanja oz. lažnega preplaha ob priča-

kovani pandemiji prašičje gripe. V zadnjih letih se krepi tudi negativna propaganda nasploh proti vsem vrstam cepljenj. Pomembno pa na odločitev o cepljenju vpliva tudi znanje oz. neznanje in črpanje informacij iz laičnih medijev (predvsem interneta).

V zadnjih desetih letih je bilo v slovenskem prostoru opravljenih nekaj manjših raziskav, v katerih so skušali opredeliti razloge ZD za cepljenje in proti cepljenju proti gripi. Tako je dr. Pirnat z Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ RS) skupaj s SPOBO UKC LJ v sezoni 2005/2006 opravila anketiranje 283 ZD, ki se proti gripi niso želeli cepiti *(9)*. Večina (84 %) je bila žensk, povprečna starost pa 38 let. Glavni razlogi za odklanjanje cepljenja so bili:

- brez utemeljenega razloga (29 % anketiranih),
- nasprotovanje vsem cepljenjem (24 %),
- hudi stranski pojavi po enem od predhodnih cepljenj (6 %) in
- akutna bolezen (2 %).

Ostalih 40 % jih je kot razlog navedlo druge vzroke in prepričanja:

- dobra lastna odpornost,
- nezaupanje, saj so cepljene osebe prav tako zbolele za gripo,
- hudi stranski pojavi pri cepljenih osebah,
- nosečnost,
- niso verjeli v učinkovitost cepiva,
- cepljenje se izvaja le proti eni obliki gripe, obstaja pa več oblik,
- cepljenje proti gripi slabi imunski sistem,
- cepljenje je bilo odsvetovano zaradi slabe imunosti,
- po cepljenju človek zboli za hujšo obliko gripe,
- predolgo čakanje na cepljenje,
- strah pred poslabšanjem bolezni (multiple skleroze),
- strah pred iglo in
- »imam več možnosti, da zbolim za ptičjo gripo, če imam že en virus v sebi.«

Leta 2010 (leto po pandemski gripi) so na IVZ RS opravili spletno anketo med slovenskimi zdravniki o njihovem odnosu do cepljenja proti gripi *(10)*. Izmed 1041 zdravnikov, ki so anketo izpolnili, je bilo 75 % specialistov ali specializantov, ki so v približno enakem deležu delali v ambulantah in bolnišnicah. Slaba polovica jih je bila mlajša od 40 let, tretjina pa starejša od 50 let. Leta 2009 se je proti sezonski in pandemski gripi cepilo 43,5 %, samo proti sezonski gripi 8,9 % in samo proti pandemski gripi 14,9 % anketirancev. 32,7 % se jih proti gripi ni cepilo. Najpogostejši razlogi, zakaj se niso cepili, so podani v tabeli 1.

Tabela 1. *Najpogostejši razlogi, zakaj se slovenski zdravniki v sezoni 2009/2010 niso cepili proti gripi. % – delež, izražen v odstotkih.*

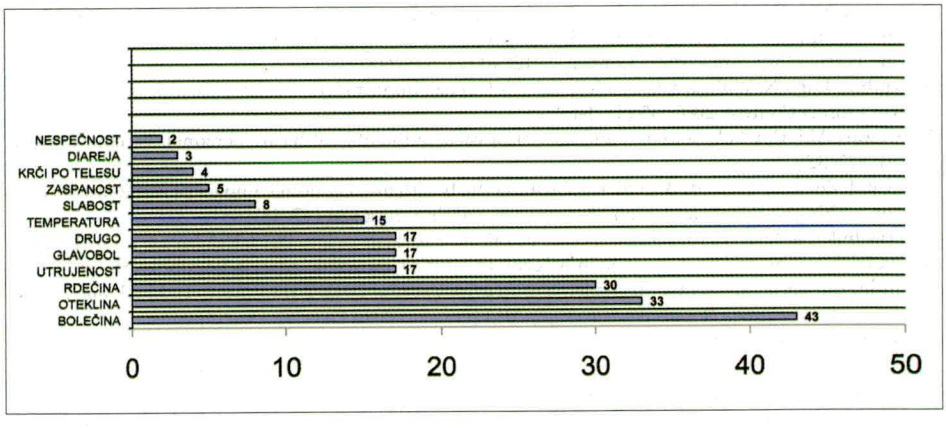
Razlog za odklanjanje cepljenja	%
cepljenja ne potrebujem	32,8
skrbijo me možni neželeni učinki cepiva	18,2
cepljenje ni varno	9,7
cepljenje ne ščiti proti gripi	9,2
sem načeloma proti cepljenju, ker slabi imunski sistem	6,2
o cepljenju sploh nisem razmišljal	5,4

Kar 71,5 % anketiranih je bilo prepričanih, da imajo dovolj znanja, ki jim omogoča pravilno sprejemanje odločitve o cepljenju proti gripi. Da bi morali ZD cepljenje proti gripi priporočati, jih je menilo 52,6 %. Kroničnim bolnikom bi cepljenje priporočilo 76 %, 66 % kronično bolnim otrokom, 58 % pa vsem, starejšim od 56 let. Da se cepljenje v nosečnosti odsvetuje, se je strinjalo 23,9 %. Da je cepljenje koristno za ZD same,

je menilo 52 % ZD in samo 13 % jih je menilo, da bi moralo biti cepljenje proti gripi za ZD obvezno. Velika večina (79,6 %) jih je bila mnenja, da bi morale vse ZU ponuditi brezplačno cepljenje za svoje zaposlene. Zanimiv je bil tudi odgovor: kar 71,4 % anketiranih se je strinjalo, naj ZD delajo, čeprav prebolevajo virozo.

ZD velikokrat kot razlog odklanjanja cepljenja proti gripi navedejo strah pred neželenimi učinki po cepljenju. Na IVZ RS redno spremljajo neželene učinke po vseh cepljenjih, tudi proti gripi. V sezoni 2009/2010 so tako prejeli prijave 307 oseb, cepljenih proti pandemski gripi (od več kot 103.000 cepljenih oseb), pri katerih so zdravniki zabeležili neželene učinke po cepljenju. Večina neželenih učinkov je bilo blagih (bolečina, oteklina, rdečina na mestu cepljenja, utrujenost, povišana telesna temperatura, glavobol) in so brez posledic minili v nekaj dneh. Devet oseb je imelo po cepljenju resne neželene učinke, zaradi katerih so potrebovali zdravljenje v bolnišnici (trombocitopenija, okvara obraznega živca, sum na alergično reakcijo, parestezije) *(11)*. Leta 2011 so na IVZ RS izdali skoraj 140.000 cepiv proti gripi, prijavljenih je bilo le šest odraslih oseb, pri katerih so se pojavili stranski učinki po cepljenju. Vsi neželeni učinki so bili blagi (bolečina, rdečina, oteklina, hematom na mestu cepljenja, slabost, vrtoglavica) *(12)*.

Tudi v UKC LJ zaposlene spodbujamo, da prijavljajo neželene učinke po cepljenju proti gripi. Prijav je malo. Ob cepljenju proti pandemski gripi smo dobili 49 prijav zaposlenih (od 3140 cepljenih), kar je še vedno nekoliko več od slovenskega povprečja (1,5 %, kar je več v primerjavi z vsemi prijavami na IVZ RS 0,2 %). Vsi neželeni učinki so bili blagi in so minili brez trajnih posledic.



Slika 2. *Število prijavljenih neželenih učinkov po cepljenju proti pandemski gripi v sezoni 2009/2010 v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana.*

Pojavlja se tudi dvom o učinkovitosti cepiva. Še vedno premalo ZD ve, da cepivo proti gripi ni 100-odstotno učinkovito; pri zdravi populaciji odraslih nudi zaščito v 70–90 %, pri starejših od 65 let in majhnih otrocih pa je učinkovitost nekoliko slabša *(13)*. Nesprejemljivo je tudi, da se kljub nenehnemu izobraževanju še vedno najdejo ZD, ki trdijo, da so po cepljenju zboleli z gripo ali da jim cepljenje slabi imunski sistem. Vsi ti rezultati kažejo, da je znanje naših ZD o gripi in nasploh o cepljenju pomanjkljivo. Še posebno je to problematično pri slovenskih zdravnikih, saj njihov odklonilen odnos do cepljenja zmanjšuje verjetnost, da bodo podali pozitivno mnenje oz. nasvet svojim bolnikom, naj se cepijo.

ZAKLJUČEK

Proti gripi se v Slovenji cepi zelo malo ZD in tako je tudi v drugih državah EU. ZD so o pomenu cepljenja proti gripi še vedno premalo izobraženi. Pozabljajo tudi na svoje

etične obveze do bolnikov. V določeni meri vpliva na manjšo precepljenost dejstvo, da nikjer v EU cepljenje proti gripi za ZD ni obvezno *(14)*. Države EU imajo različne pristope, kako izboljšati precepljenost ZD, vendar pa kljub vsem naporom ta ne preseže 25 % *(15)*. V ZDA cepljenje proti gripi za ZD priporočajo že več kot 30 let in z različnimi pristopi so dosegli največ do 70-odstotno precepljenost. Za zagotavljanje skupinske zaščite bi morali doseči vsaj 75-odstotno precepljenost ZD. Izkazalo se je, da le z uzakonjenjem obveznega cepljenja za vse ZD dosežejo dovolj visoko precepljenost (čez 90 %) *(5)*. Glede na njihove izkušnje bi verjetno bilo smiselno tudi v EU razmisliti o obveznosti cepljenja proti gripi za vse ZD, ki so v neposrednem stiku z bolniki.

LITERATURA

1. WHO: influenza (seasonal) [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2009 [citirano 2013 Okt 26]. Dosegljivo na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html
2. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care personnel. Recommendations of advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011; 7: 1-44.
3. Sawyer MH, Peddecord KM, Wang W, et al. A public health initiative to increase annual influenza immunization among hospital health care personnel: the San Diego Hospital Influenza Immunization Partnership. Am J Infect Control. 2012; 40 (7): 595-600.
4. Rudner Lugo N. Will carrots or sticks raise influenza immunization rates of health care personnel? Am J Infect Control. 2007; 35 (1): 1-6.
5. Stewart AM, Cox MA. State law and influenza vaccination of health care personel. Vaccine. 2013; 31 (5): 827-32.
6. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, et al. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. Vaccine. 2006; 24 (47-48): 6812-22.
7. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2013. Uradni list RS št. 15/2013.
8. Oddelek za obvladovanje nalezljivih bolezni, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Preliminarno poročilo o izvajanju cepljenja proti gripi v sezoni 2012/2013 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2013 [citirano 2013 Okt 26]. Dosegljivo na: http://img.ivz.si/janez/357-6832.pdf
9. Pirnat N. Anketa Odklanjanje cepljenja pri zdravstvenih delavcih 2006. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. V tisku 2006.
10. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Zaključno poročilo o rezultatih opravljenega raziskovalnega dela na projektu v okviru ciljnega raziskovalnega programa (CRP) »Konkurenčnost Slovenije 2006-2013«. Določevalci sprejemljivosti za cepljenje proti gripi pri zdravstvenih delavcih [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2010 [citirano 2013 Nov 1]. Dosegljivo na: www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:DOC-2WKYJUXX/...40d8.../PDF
11. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Neželeni učinki pridruženi cepljenju 2009 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2010 [citirano 2013 Nov 1]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/porocila_o_nezelenih_ucinkih?pi=18&_18_view=item&_18_newsid=378&pl=259-18.0.
12. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Neželeni učinki pridruženi cepljenju 2011 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012 [citirano 2013 Nov 1]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/porocila_o_nezelenih_ucinkih?pi=18&_18_view=item&_18_newsid=378&pl=259-18.0.
13. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. CMAJ. 2004; 171 (10): 1213-22.
14. Maltezou HC, Wicker S, Borg M, et al. Vaccination policies for health-care workers in acute health-care facilities in Europe. Vaccine. 2011; 29: 9557-62.
15. Blank P, Schwenkgienks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. J Infect. 2009; 58: 446-58.

Nina Gorišek Miksić[1], Tina Uršič[2], Zoran Simonović[3], Polona Lobnik - Rojko[4], Miroslav Petrovec[5], Franc Strle[6]

Gripa pri oskrbovancih domov starejših občanov

Influenza in Nursing Home Residents

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: gripa, dom starejših občanov, cepljenje, kemoprofilaksa

Okužbe dihal so pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti med starostniki. Oskrbovanci domov starejših občanov (DSO) so posebej ranljiva skupina, zato je preprečevanje izbruhov gripe v teh ustanovah zelo pomembno. Poleg osnovnih higienskih ukrepov je ključno vsakoletno cepljenje vseh oskrbovancev in zaposlenih v DSO proti gripi. Prav tako sta pomembna hitro prepoznavanje in ustrezno ukrepanje v primeru izbruha. V prispevku opisujemo potek izbruhov in ukrepe za obvladovanje izbruha v treh DSO v mariborski regiji. Delež cepljenih oskrbovancev v teh DSO je bil 35–56 %. Izkazalo se je, da je bila v obvladovanju izbruha gripe poleg standardnih poostrenih higienskih ukrepov pomembna tudi uvedba kemoprofilakse z oseltamivirom.

ABSTRACT

KEY WORDS: influenza, nursing home, vaccination, oseltamivir prophylaxis

Acute respiratory tract infections are important cause of mortality and morbidity among the elderly. Nursing home residents are a vulnerable population and influenza outbreak prevention and control is of the utmost importance. Standard infection control measures together with seasonal influenza vaccination in residents and caregivers are the most effective way to prevent influenza outbreaks. Early influenza outbreak detections and early initiation of infection control measures are important in outbreak control. In the following paper, we present the influenza outbreaks and infection control measures in three nursing homes in the Maribor region. Influenza vaccination rates among nursing home residents ranged from 35% to 56%. Oseltamivir prophylaxis was an important additional measure in outbreak control.

[1] Mag. Nina Gorišek Miksić, dr. med., Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; nina.gorisek@guest.arnes.si

[2] Dr. Tina Uršič, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Asist. Zoran Simonović, dr. med., Center za epidemiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

[4] Polona Lobnik - Rojko, dr. med., Splošna ambulanta Doma starejših občanov Tezno, Zdravstveni dom Adolfa Drolca, Panonska cesta 41, 2000 Maribor

[5] Prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[6] Prof. dr. Franc Strle, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Delež občanov, starejših od 65 let, tudi v Sloveniji narašča in je leta 2009 predstavljal 16,5 % prebivalstva (330.000 oseb), hkrati se veča tudi delež najstarejših občanov (starejših od 80 let). Po podatkih Statističnega urada v Sloveniji v domovih starejših občanov (DSO) biva okoli 16.000 starostnikov oz. vsak 126. Slovenec. DSO predstavljajo z vidika medicinske oskrbe posebno okolje, saj tam biva in se druži v skupnih prostorih večje število oseb, ki zaradi starosti in pridruženih kroničnih bolezni predstavljajo še posebej ranljivo populacijo. Okužbe so v DSO zelo pogoste ter so pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti med starostniki *(1, 2)*. Okužbe dihal so med najpogostejšimi okužbami v DSO in predstavljajo pomemben zdravstveno-ekonomski problem, povezane pa so tudi z veliko smrtnostjo *(3-6)*.

Izbruhi gripe, ki se pojavljajo vsako leto v zimskih mesecih na severni polobli, ogrožajo predvsem skupine prebivalstva s povečanim tveganjem za težak potek gripe in za zaplete. Kar 90 % vseh smrti, povezanih z gripo, se zgodi med osebami, starejšimi od 65 let *(7)*. Pri oskrbovancih DSO gripa pomembno poveča število hospitalizacij in smrti, zato je preprečevanje in prepoznavanje izbruhov v teh ustanovah zelo pomembno *(5)*. Najpomembnejši ukrep za preprečevanje izbruhov gripe v ustanovah je poleg osnovnih higienskih ukrepov cepljenje vseh starostnikov in zaposlenih proti sezonski gripi. Ker imajo starostniki v DSO okrnjeno imunost, je cepljenje razmeroma slabo učinkovito: bolezen prepreči le pri 20–40 % cepljenih, učinkoviteje pa prepreči zaplete gripe - pomembno se zmanjša število pljučnic, bolnišničnega zdravljenja, zmanjša se tudi smrtnost *(8-10)*. Program imunoprofilakse in kemoprofilakse v Sloveniji priporoča cepljenje proti sezonski gripi za vse osebe, stare 65 let in več, oz. vse oskrbovance domov za dolgotrajno nego. Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja (IVZ) se je v Sloveniji v sezoni 2011/2012 cepilo 55.384 oseb, starih 65 let in več, kar je le 16,4 % oseb v tej starostni skupini *(11)*. Zaskrbljujoč pa je podatek, da v zadnjih letih pomembno upada delež cepljenih starostnikov - najvišji odstotek cepljenih starostnikov smo zabeležili v sezoni 2002/2003, ko je bilo cepljenih 34 % starostnikov. V primerjavi z državami članicami Evropske unije je Slovenija po deležu precepljenih starostnikov na repu seznama *(12)*.

Gripo lahko v DSO vnesejo obiskovalci ali zaposleni, zato je bistveno tudi cepljenje vseh zaposlenih. Podatki iz tujine, pa tudi iz našega okolja govorijo o zelo nizkem deležu cepljenih zaposlenih v DSO in delavcev v zdravstvu na sploh *(12-15)*.

Za uspešno obvladovanje izbruha gripe je pomembna hitra prepoznava bolezni, kar pa je pri starostnikih tudi v času epidemije gripe težje kot pri mlajših odraslih. Značilna klinična slika gripe je pri starostnikih pogosto zabrisana, v ospredju so oslabelost, izguba apetita, upad mentalnih in fizičnih sposobnosti *(2, 16)*.

RAZISKAVA IN METODE DELA

V zimski sezoni 2011/2012 smo opazovali izbruh gripe v treh DSO v mariborski regiji in primerjali potek izbruhov. Vsi trije domovi so podobno veliki in oskrbujejo podobno število starejših oseb (207, 167 in 164 oseb). V vseh treh je bilo oktobra 2011 opravljeno prostovoljno cepljenje vseh oskrbovancev in zaposlenih s trivalentnim intradermalnim inaktiviranim cepivom, ki je vsebovalo tri antigene virusov gripe: A/Kalifornija/7/2009 H1N1, A/Perth/16/2009 H3N2 in B/Brisbane/60/2008.

V enem izmed domov (DSO 1) smo v času izbruha gripe opravljali tudi šestmesečno prospektivno opazovalno raziskavo, v katero smo vključili del oskrbovancev (90/208) in zaposlenih (42/53). Iskali smo pojav in etiologijo vseh akutnih okužb dihal (AOD) v tem opazovalnem obdobju. Akutno okužbo dihal smo opredelili po kriterijih, ki jih je opisala McGeer s sodelavci *(17)*. Pri vseh 132 vključenih v prospektivno raziskavo smo ob pojavu AOD odvzeli bris nosnega dela žrela (NF) za mikrobiološko preiskavo; opravili smo verižno reakcijo s polimerazo v realnem času in verižno reakcijo s polimerazo s predhodno reverzno transkripcijo v realnem času ter dokazovali prisotnost oz. odsotnost nukleinskih kislin virusov influence A in B, virusov parainfluence 1-3, respiratornega sincicijskega virusa, človeških koronavirusov, človeškega metapnevmovi-

rusa, adenovirusov, človeških rinovirusov in človeškega bokavirusa, prav tako smo dokazovali tudi prisotnost oz. odsotnost nukleinskih kislin enterovirusov. Zaradi opravljanja raziskave smo imeli natančnejši vpogled v klinični potek izbruha gripe in mikrobiološko opredelitev vseh obolelih v tem času.

REZULTATI

Potek izbruha in ukrepi

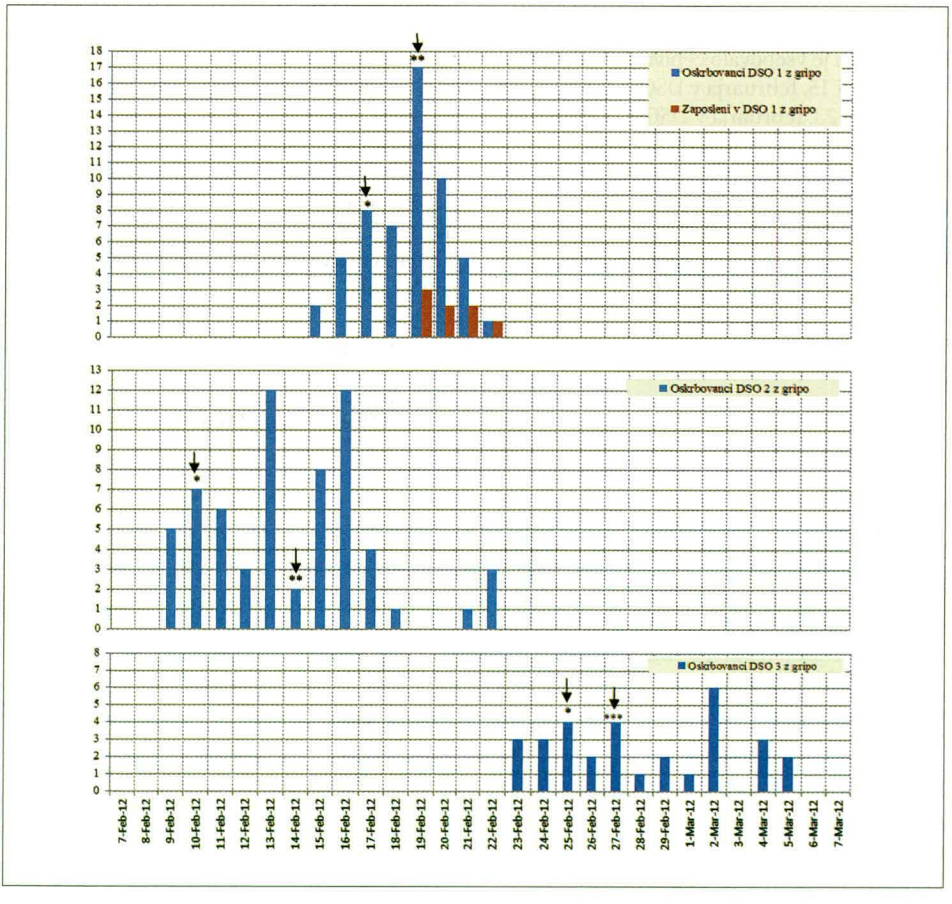
V sezoni 2011/2012 se je epidemija gripe v Sloveniji pričela širiti nekoliko kasneje kot običajno: po podatkih IVZ se je gripa pojavljala od sredine januarja do sredine aprila, z vrhom aktivnosti med 7. in 12. koledarskim tednom leta 2012. Večino okužb je povzročil virus influence A tip H3N2. Sev gripe H3N2, ki je povzročal izbruhe, je bil antigensko analogen sevu H3N2, ki ga je vsebovalo cepivo. Izbruhi gripe so se pričeli 15. februarja v DSO 1, 9. februarja v DSO 2 in 23. februarja v DSO 3. V vseh treh domovih so gripo potrdili ob pričetku izbruha s pomočjo brisa NF pri prvih obolelih. Izbruh gripe je bil definiran kot pojav dveh ali več primerov AOD med oskrbovanci in zaposlenimi v 72 urah, ki so med seboj epidemiološko povezani (stik med ljudmi, ki omogoča prenos okužbe). V dveh do treh dneh po pričetku izbruha so v vseh treh domovih uvedli standardne nefarmakološke ukrepe za preprečevanje prenosa gripe (ukrepi kapljične izolacije, vključno s serviranjem obrokov v sobah za vse obolele, zmanjšanje stikov in skupnih aktivnosti med oskrbovanci, okrepitev strogih higienskih ukrepov). Prav tako so bili v času izbruha domovi zaprti za obiskovalce. Po konzultaciji z epidemiologom je bila uvedena kemoprofilaksa ali zdravljenje z oseltamivirom v vseh treh domovih z zamikom petih do šestih dni od pričetka izbruha. V DSO 1 je bila kemoprofilaksa (oseltamivir 75 mg enkrat dnevno za 10 dni) predpisana vsem neobolelim oskrbovancem DSO, oboleli pa so prejeli terapevtski odmerek oseltamivira (75 mg dvakrat ena tableta pet dni). V DSO 2 so kemoprofilakso z oseltamivirom predpisali selektivno le oskrbovancem, ki so bivali v isti sobi z obolelim, oboleli so prejeli terapijo z oseltamivirom. V DSO 3 zdravim oskrbovancem niso predpisovali kemoprofilakse, so pa vsi oboleli z gripo prejeli terapevtski odmerek oseltamivira. V vseh treh domovih so oskrbovancem s kliničnimi znaki akutne okužbe spodnjih dihal (AOSD) predpisali tudi antibiotik. Značilnosti oskrbovancev, izbruha gripe in poteka izbruhov v treh DSO so prikazani v tabeli 1 in na sliki 1.

Tabela 1. *Primerjava izbruhov gripe v treh domovih starejših občanov. DSO – dom starejših občanov, NS – ni statistično značilno.*

	DSO 1	DSO 2	DSO 3	Vrednost p[a]
Število oskrbovancev	208	167	164	
Starost (mediana)	84	82	77,9	NS
Ženski spol (%)	160 (76,9 %)	134 (80,2 %)	95 (57,6 %)	< 0,001
Pridružena obolenja[f] (%)	196 (94,2 %)	160 (95,8 %)	156 (94,5 %)	NS
Povsem odvisen od tuje pomoči /nepokreten	104 (50,0 %)	35 (20,6 %)	37 (22,4 %)	< 0,001
Potrebuje pomoč pri večini dnevnih aktivnosti	33 (15,9 %)	10 (6,0 %)	77 (46,6 %)	< 0,001
Delež cepljenih proti gripi[c] (%)	53,8 %	56 %	35 %	< 0,001
Število primerov gripe	55	64	31	< 0,001
Izračunana učinkovitost cepljenja[b]	33,7 %	55 %	38,2 %	< 0,001

[a] Test ANOVA, [b] – izračunana učinkovitost cepljenja (UC): UC = (1 – (stopnja zbolevnosti cepljeni/stopnja zbolevnosti necepljeni)) × 100, [c] – čas do zaključka izbruha (prvi dan brez novo obolelih oseb) od pričetka kemoprofilakse v DSO 1 in DSO 2 ter od uvedbe protivirusnega zdravljenja v DSO 3, [č] – cepivo je vsebovalo seve: A/Kalifornija/7/2009 H1N1, A/Perth/16/2009 H3N2 in B/Brisbane/60/2008. Sev, ki je povzročil izbruhe, je bil antigensko analogen sevu H3N2, ki ga je vsebovalo cepivo, [d] – 75 mg enkrat dnevno 10 dni, [e] – 75 mg dvakrat dnevno pet dni, [f] – pridružena obolenja: srčno-žilna obolenja, kronična pljučna obolenja, možgansko-žilna obolenja, sladkorna bolezen, demenca, [g] – čas od pričetka izbruha (prvi oboleli) do uvedbe nefarmakoloških ukrepov oz. kemoprofilakse ali zdravljenja z oseltamivirom.

	DSO 1	DSO 2	DSO 3	Vrednost p[a]
Stopnja zbolevnosti	26,4 %	38,2 %	19 %	< 0,001
Delež hospitaliziranih bolnikov	3,6 %	7,8 %	16,1 %	NS
Smrtnost (%)	1,8 %	1,6 %	9,7 %	NS
Kemoprofilaksa z oseltamivirom (oskrbovanci)[d]	Da – vsi	Da – le izpostavljeni	Ne	
Zdravljenje z oseltamivirom (oskrbovanci)[e]	Da	Da	Da	
Trajanje izbruha od pričetka do uvedbe nefarmakoloških ukrepov (število dni)[g]	3	2	3	
Trajanje izbruha od pričetka do uvedbe zdravljenja z oseltamivirom (število dni)[g]	5	6	5	
Trajanje izbruha (število dni)	8	14	12	
Čas do zaključka izbruha (število dni)[c]	4	9	8	



Slika 1. *Časovni prikaz izbruha (število novih primerov obolelih po dnevih) gripe v treh domovih starejših občanov. DSO – dom starejših občanov, * – uvedba nefarmakoloških ukrepov, ** – uvedba kemoprofilakse z oseltamivirom, *** – uvedba zdravljenja z oseltamivirom.*

Klinične značilnosti izbruha gripe

V natančneje opazovani skupini 90 oskrbovancev in 42 zaposlenih v DSO 1, ki so bili vključeni v prospektivno raziskavo opazovanja AOD, smo v obdobju epidemije gripe od 15. februarja do 23. februarja zabeležili 38 primerov AOD, od tega 23 pri oskrbovancih DSO in 15 med zaposlenimi. Mikrobiološko smo v času epidemije dokazali virus influence A, podtip H3N2 pri 21/23 (91,3 %) oskrbovancih DSO, obolelih z AOD, in pri 8/15 (53,3 %) obolelih zaposlenih. Pri 2/15 (13,3 %) obolelih zaposlenih smo v času epidemije gripe dokazali pikornaviruse, pri 5/15 (33,3 %) obolelih zaposlenih in pri 2/23 (8,7 %) obolelih oskrbovancih pa v brisu NF nismo dokazali virusov. Stopnja obolevnosti se ni razlikovala pri zaposlenih in oskrbovancih DSO, zbolela je ena od petih oseb, ki so bile v stiku z obolelimi (izpostavljene osebe).

Zaposleni so statistično pogosteje oboleli s sliko akutne okužbe zgornjih dihal (AOZD), medtem ko so oskrbovanci DSO statistično pogosteje prebolevali gripo s klinično sliko AOSD (80,9 %). Med bolniki z gripo so imeli zaposleni pogosteje prisoten izcedek iz nosu, glavobol in bolečine v mišicah, medtem ko so oskrbovanci DSO redko opisovali te simptome. Povišano telesno temperaturo sta imeli obe skupini obolelih v več kot treh četrtinah primerov, oskrbovanci pa so imeli ob kliničnem pregledu zelo pogosto prisotne nove avskultatorne fenomene nad pljuči - poki, piski (tabela 2).

V DSO 1 so v osmih letih obratovanja ustanove v letu 2012 prvič imeli epidemijo gripe. V opazovanem letu ni bilo večje umrljivosti

Tabela 2. *Primerjava značilnosti izbruha gripe med zaposlenimi in oskrbovanci domov za ostarele. DSO – dom za ostarele, AOZD – akutna okužba zgornjih dihal, AOSD – akutna okužba spodnjih dihal*

	Oskrbovanci DSO (90)	Zaposleni (42)	Vrednost p[a]
Cepljenje proti gripi			
Število cepljenih proti gripi v sezoni 2011/2012 (%)	58 (64,4 %)	9 (21 %)	< 0,0001
Redno cepljeni	39 (43,3 %)	6 (14 %)	0,001
Nikoli	26 (28,8 %)	16 (38 %)	NS
Pacient ne ve, ali je bil cepljen ali ne	6 (1 %)	1 (2,3 %)	NS
Izbruh gripe			
Število obolelih[b] (%)	21	8	
Stopnja obolevnosti	23,3 %	21,4 %	NS
Izračunana učinkovitost cepljenja[c]	50 %	54 %	NS
Število oseb, ki so bile zdravljene v bolnišnici (%)	1 (4,7 %)	0	NS
Število umrlih zaradi gripe	0	0	NS
Klinična slika			
Število oseb z znaki AOZD	4 (19 %)	7 (87,5 %)	0,001
Število oseb z znaki AOSD	17 (80,9 %)	1 (12,5 %)	0,001
Simptomi/znaki			

[a] Vrednost p za test hi-kvadrat, pri vrednostih, manjših od pet, pa za Fisherjev test natančnosti, [b] – število obolelih z mikrobiološko potrjeno gripo, [c] – učinkovitost cepljenja (UC) je izračunana kot: UC = (1 – (stopnja obolevnosti pri cepljenih/stopnja obolevnosti pri necepljenih)) × 100, [č] – avskultacijo je opravila zdravnica ob viziti pri obolelih oskrbovancih DSO.

	Oskrbovanci DSO (90)	Zaposleni (42)	Vrednost p[a]
Vročina > 38 °C	17 (80,9 %)	6 (75 %)	NS
Kašelj	18 (85,7 %)	5 (62,5 %)	NS
Izcedek iz nosu	1 (4,7 %)	4 (50 %)	0,01
Vnetje žrela	2 (9,5 %)	0	NS
Mialgije	2 (9,5 %)	4 (50 %)	0,03
Glavobol	2 (9,5 %)	4 (50 %)	0,03
Novi fenomeni pri avskultaciji pljuč[c]	17 (80,9 %)	1 (12,5 %)	0,003

oskrbovancev kot v letih prej, ko epidemije gripe ni bilo. Med oskrbovanci, ki so preboleli gripo, in tistimi, ki gripe niso imeli, ni bilo statistične razlike v smrtnosti.

RAZPRAVA

Izbruhi gripe v DSO predstavljajo za oskrbovance veliko tveganje. Pri starostnikih s pridruženimi obolenji gripa pogosto povzroča zaplete, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje (sekundarne bakterijske pljučnice, poslabšanje kroničnih obolenj), poveča pa se tudi smrtnost oskrbovancev. Prebolela gripa lahko pri oskrbovancih DSO vodi do trajnega upada mentalnih in fizičnih sposobnosti *(16)*. Preprečevanje izbruhov gripe je izredno pomembno. Temeljiti mora na dobrih higienskih ukrepih ter na vsakoletnem cepljenju vseh oskrbovancev in osebja v DSO.

Čeprav so tudi v domovih z več kot 90-odstotno precepljenostjo opisani izbruhi gripe, se ti v dobro precepljenih DSO pojavljajo mnogo redkeje, cepljeni oskrbovanci pa redkeje potrebujejo bolnišnično zdravljenje oz. redkeje umrejo zaradi zapletov gripe kot necepljeni *(4, 8)*. Ugotavljajo, da se izbruhi gripe pojavljajo redkeje v domovih z več kot 80-odstotno precepljenostjo oskrbovancev ter v manjših domovih (z manj kot 100 stanovalci) *(18)*.

V opazovanih domovih v mariborski regiji je bila precepljenost manjša (53,8 % v DSO 1, 56 % v DSO 2 in 36 % v DSO 3), kot bi si želeli. Cilj, ki si ga je leta 2010 zastavila Svetovna zdravstvena organizacija, je več kot 75-odstotna precepljenost vseh prebivalcev, starejših od 65 let. Po podatkih raziskave, ki jo je v 12 slovenskih DSO v centralni in zahodni Sloveniji opravila Petek Šterova, je bila v sezoni 2005/2006 povprečna precepljenost oskrbovancev sodelujočih DSO 69,1 %, vendar so se deleži med posameznimi domovi zelo razlikovali *(19)*. Na stopnjo precepljenosti v DSO je najpomembneje vplivala organizacija cepljenja v posameznih domovih.

Raziskave potrjujejo, da so zaposleni pomemben člen pri prenosu virusa gripe med oskrbovanci DSO. Cepljenje zaposlenih neposredno zmanjša tveganje za izbruh gripe med oskrbovanci DSO, dokazano zmanjša tudi obolevnost in smrtnost oskrbovancev *(9, 20, 21)*. V naši raziskavi je zaskrbljujoča nizka precepljenost med zaposlenimi; v opazovani skupini se jih je cepilo le 21 %. Z zelo nizko stopnjo precepljenosti zdravstvenih delavcev, tako v bolnišnicah kot tudi v ustanovah za kronično nego, se srečujejo v številnih evropskih državah *(22)*. Po podatkih iz leta 2008 se je v državah Evropske unije cepilo 14–48 % zdravstvenih delavcev, v raziskavi v Sloveniji leta 2011 so ugotovili 41,7-odstotno precepljenost med zdravniki in zobozdravniki *(15, 22)*. V raziskavi ameriškega Centra za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) je bil delež precepljenih zdravstvenih delavcev v ZDA v sezoni 2011/2012 precej višji: proti gripi se je cepilo 67 % vseh zdravstvenih delavcev, od tega kar 86 % zdravnikov, medtem ko se je bila precepljenost zdravstvenega osebja v ustanovah za kronično nego 52,4 % *(23)*.

Pri obvladovanju izbruha gripe je bistveno hitro prepoznavanje in ukrepanje. Prepoznavanje gripe pa je pri starostnikih

težavno, saj je klinična slika pogosto neznačilna. V naši raziskavi je le petina oskrbovancev imela znake AOZD in med njimi jih je le 10 % obolelo z gripi podobnim obolenjem. Najpogosteje prisotna klinična znaka pri starostnikih v raziskavi sta bila vročina in novo nastali kašelj, medtem ko mialgij in bolečin v žrelu skoraj nismo opazili. Za razliko od starostnikov je gripa pri zaposlenih običajno potekala z znaki AOZD, pogosteje so tudi navajali mialgije, izcedek iz nosu in boleče žrelo. Glede na raziskavo, ki jo je opravil Monto s sodelavci, imata kombinacija vročine in novo nastalega kašlja (v sezoni gripe) skoraj 80-odstotno pozitivno napovedno vrednost za okužbo z virusom influence; tudi v naši raziskavi sta pri obeh skupinah opazovanih oseb prevladovala vročina in novo nastali kašelj *(24)*. Zanimivo je, da je bila pri večini obolelih starostnikov (80,9 %) klinično ugotovljena okužba spodnjih dihal in to že ob pričetku obolenja. Diagnozo, sicer brez radiološke potrditve, je postavila izbrana zdravnica v DSO, ki je varovance DSO redno pregledovala in ki pozna siceršnje klinično stanje oskrbovancev. V času epidemije je bila gripa tudi edini virus, ki smo ga dokazali pri oskrbovancih DSO, medtem ko smo pri zaposlenih dokazali tudi pikornaviruse.

V vseh treh DSO so epidemijo gripe prepoznali razmeroma hitro in uvedli splošne preventivne ukrepe v dveh oz. treh dneh po pričetku obolenj pri prvih obolelih. Nekoliko kasneje (po petih do šestih dneh od pričetka obolevanja) so po navodilu epidemiologa uvedli kemoprofilakso. Kljub zakasnitvi pri uvedbi kemoprofilakse, se je le-ta izkazala za učinkovito v DSO 1, kjer so jo prejeli vsi še neoboleli oskrbovanci DSO. Izbruh gripe se je končal štiri dni po uvedbi kemoprofilakse (slika 1). Kljub primerljivim drugim ukrepom v DSO 2 in 3 je tam izbruh gripe trajal dlje. Prav tako so v DSO 1 zabeležili manj bolnišničnih obravnav pri bolnikih z gripo kot v ostalih dveh domovih, čeprav razlike niso bile statistično pomembne. Zdi se, da je možen razlog za razliko v različnih pristopih h kemoprofilaksi (v DSO 1 so jo prejeli vsi oskrbovanci, v DSO 2 so kemoprofilakso predpisali selektivno, v DSO 3 pa sploh ne). Raziskave potrjujejo vlogo zaviralcev nevraminidaze pri preprečevanju in omejevanju izbruhov gripe v DSO *(25, 26)*.

Slovenska priporočila IVZ doslej niso jasno opredelila obsega predpisovanja kemoprofilakse v DSO (celotni DSO ali izpostavljeni posamezniki) in presoja je prepuščena epidemiologu, medtem ko priporočila ameriškega CDC predvidevajo predpisovanje kemoprofilakse za vse oskrbovance v celotni ustanovi, v kateri so zabeležili izbruh gripe *(27)*.

Kljub učinkovitemu preprečevanju izbruhov gripe s pomočjo zaviralcev nevraminidaze se porajajo pomisleki o njihovi uporabi, saj rabo teh zdravil povezujejo s pojavom odpornosti. V sezoni 2007/2008 so zabeležili pojav proti oseltamiviru odpornih sevov pri podtipu gripe H1N1, šlo je za mutacijo (H275Y) gena za nevraminidazo. Zdi se, da nastanek odpornosti ni bil povezan s povečano rabo oseltamivira, saj so sprva večino odpornih virusov dokazali pri osebah, ki sploh niso bile izpostavljene oseltamiviru. V devetih mesecih sezone 2007/2008 je delež odpornih sevov virusa gripe H1N1 dosegel skoraj 100 % *(28)*. Leta 2009 je pandemski sev gripe pdmH1N1 praktično povsem nadomestil sev H1N1, na srečo pa je odpornost proti zaviralcem nevraminidaze pri podtipu gripe pdmH1N1 kljub povečani uporabi zaviralcev nevraminidaz doslej opisana le sporadično s posamezni skupki *(29, 30)*. Kljub temu se je pri predpisovanju zaviralcev nevraminidaze treba izogibati nekritični rabi. Za zdaj ostaja ta skupina zdravil edino sredstvo v zdravljenju gripe pri rizičnih skupinah prebivalstva, pri katerih bolezen pogosteje poteka z zapleti in je lahko smrtna.

ZAKLJUČEK

Gripa v DSO predstavlja veliko tveganje za starostnike, zato je odločilno preprečevanje, hitro prepoznavanje izbruha in pravilno ukrepanje. Zelo pomembno je aktivno ozaveščanje oskrbovancev, njihovih svojcev in zaposlenih o osnovnih higienskih ukrepih (higiena rok, higiena kašlja) in o pomenu cepljenja proti sezonski gripi. Kemoprofilaksa z oseltamivirom se je izkazala za učinkovito pri obvladovanju izbruhov v DSO.

LITERATURA

1. Beck-Sague C, Banerjee S, Jarvis WR. Infectious diseases and mortality among US nursing home residents. Am J Public Health. 1993; 83 (12): 1739–42.
2. Mathei C, Niclaes L, Suetens C, et al. Infections in residents of nursing homes. Infect Dis Clin N Am. 2007; 21 (3): 761–72.
3. van Asten L, van den Winjgaard C, van Pelt W, et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncicial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. J Infect Dis. 2012; 206 (5): 628–39.
4. Mylotte JM. Nursing home-aquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2002; 35 (10): 1205–11.
5. Ellis SE, Coffey CS, Mitchel EF, et al. Influenza- and respiratory syncycial virus-associated morbidity and mortality in the nursing home population. J Am Geriatr Soc. 2003; 51 (6): 761–7.
6. Morens DM, Rach VM. Lessons from nursing home outbreak of influenza A. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995; 16 (5): 275–80.
7. Simor AE. Influenza oubreaks in long-term-care facilities: how can we do better? Infect Control Hosp Epidemiol. 2002; 23 (10): 564–7.
8. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. Lancet. 2005; 366 (9492): 1165–74.
9. Monto AS, Hornbuckle K, Ohmit SE. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. Am J Epidemiol. 2001; 154 (2): 155–60.
10. Landi F, Onder G, Cesar M, et al. In a prospective observational study, influenza vaccination prevented hospitalization among older home care patients. J Clin Epidemiol. 2006; 59 (10): 1072–7.
11. Učakar V, Sevljak Jurjevec M, Grgič Vitek M, et al. Analiza izvajanja cepljanja v Sloveniji v letu 2011. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2013 [citirano 2013 Sep 8]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/gradiva_cepljenje?pi=5&_5_Filename=attName.png&_5_MediaId=6707&_5_AutoResize=false&pl=106-5.3.
12. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, et al. National seasonal infleunza vaccination survey in Europe, 2008. Euro Surveill. 2008; 13 (43). pii: 19017.
13. Groenewold M, Baron S, Tak S, et al. Influenza vaccination coverage among US nursing home nursing assistances: the role of working conditions. J Am Med Dir Assoc. 2012; 13 (1): 85. e17–23.
14. Gavazzi G, Filali-Zegzouti Y, Guyon AC, et al. French healthcare workers in geriatric healthcare settings staunchly opposed to influenza vaccination: the VESTA study. Vaccine. 2011; 29 (8): 1611–6.
15. Sočan M, Erčulj V, Lajovic J. Knowledge and attitudes on pandemic and seasonal influenza vaccination among Slovenian physicians and dentists. Eur J Public Health. 2013; 23 (1): 92–7.
16. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. Arh Inter Med. 1998; 158 (6): 645–50.
17. McGeer A, Campbell B, Emori GT, et al. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. Am J Infect Control. 1991; 19 (1): 1–7.
18. Arden N, Monto AS, Ohmit SE. Vaccine use in the risk of outbreaks in sample of nursing homes during an influenza epidemic. Am J Public Health. 1995; 85 (3): 399–401.
19. Petek Šter M. Cepljenje proti pnevmokokom in gripi pri starostnikih v domovih starejših občanov. Zdrav Var. 2008; 47: 117–25.
20. Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, et al. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2009; 57 (9): 1580–6.
21. Wendelboe AM, Avery C, Andrade B, et al. Importance of employee vaccination against influenza in preventing cases in long-term care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32 (9): 990–7.
22. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, et al. National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008. Euro Surveill. 2008; 13 (43). pii: 19017
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza vaccination coverage among healthcare personnel: 2011-12 influenza season, United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61: 753–7.
24. Monto AS, Gravenstein S, Elliot M, et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med. 2000; 160 (21): 3243–7.
25. Monto AS, Rotthoff J, Teich M, et al. Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. Clin Infect Dis. 2004; 39 (4): 459–64.
26. van der Sande MAB, Ruijs WLM, Meijer A, et al. Use of oseltamivir in Dutch nursing homes during the 2004-2005 influenza season. Vaccine. 2006; 24 (44–46): 6664–9.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Influenza Outbreak Management in Long-Term Care Facilities. 2011 [citirano 2013 Sep 8]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/ltc-facility-guidance.htm

28. World Health Organization. Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir - 2008/2009 influenza season, northern hemisphere. 2009 [2013 Sep 8]. Dosegljivo na: http://www.who.int/influenza/resources/documents/H1N1webupdate20090318_ed_ns.pdf
29. Meijer A, Jonges M, van Beek P, et al. Oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 virus in Dutch travellers returning from Spain, August 2012. Euro Surveill. 2012; 17 (36): 20266.
30. Hurt AC, Deng YM, Caldwell JE, et al. Oseltamivir-resistant influenza viruses circulating during the first year of the influenza A (H1N1) 2009 pandemic in the Asia-Pacific region, March 2009 to March 2010. Euro Surveill. 2011; 16 (3): 19770.

Tatjana Mrvič[1], Dražen Stojanović[2], Miroslav Petrovec[3]

Izbruhi ošpic v zdravstvenih ustanovah v Sloveniji

Measles Outbreaks in Healthcare Institutions in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ošpice, izbruh, bolnišnična okužba, zdravstveni delavci

Ošpice spadajo med najbolj nalezljive bolezni. Čeprav se od uvedbe cepljenja v 60. letih 20. stoletja število obolelih in umrlih po svetu zmanjšuje, se še vedno pojavljajo izbruhi bolezni, zlasti v okoljih z nizko stopnjo precepljenosti. Poseben problem oz. nevarnost danes v razvitih državah predstavlja širjenje ošpic znotraj zdravstvenih ustanov. Poleg bolnikov zbolevajo tudi zdravstveni delavci. Zajezitev izbruha predstavlja za zdravstvene ustanove lahko veliko dodatno finančno breme, moten je tudi delovni proces. V Sloveniji smo z visoko stopnjo precepljenosti otrok konec 20. stoletja dosegli eliminacijo ošpic - prenehanje endemskega širjenja okužbe. Zadnji večji izbruh bolezni smo imeli leta 1995. V letih 2010 in 2011 je prišlo do vnosa ošpic iz tujine. Zaradi neustreznega ukrepanja je prišlo do prenosov okužbe znotraj zdravstvenih ustanov. Od 22 bolnikov v letu 2011 so bili kar štirje zdravstveni delavci. Izkazalo se je, da je ključnega pomena pri obravnavi bolnikov z ošpicami hitro in pravilno ukrepanje - prepoznavanje bolezni, izvajanje ukrepov aerogene izolacije in takojšnja dostopnost podatkov o zaščiti zdravstvenih delavcev pred boleznijo (predhodno izvedena cepljenja).

ABSTRACT

KEY WORDS: measles, outbreak, healthcare-associated transmission, healthcare workers

Measles are one of the most contagious diseases. Vaccination was introduced in 1960s and since then number of cases and deaths due to measles has been decreasing. In spite of that there are still outbreaks of the disease especially in countries and populations with low vaccination rate. In developed countries, the transmission of measles in healthcare institutions involving patients and healthcare workers nowadays represents special problem or risk. The prevention of healthcare-associated measles outbreaks can be related to high costs and disruption of healthcare delivery. Slovenia has very high measles vaccination rate and has achieved the elimination of endemic measles transmission at the end of 1990s. The last big outbreak of the disease was in 1995. In 2010 and 2011, measles were imported from abroad. Delete action resulted in healthcare-associated transmission of disease. Of 22 patients in 2011, four were healthcare workers. Suspecting measles as a diagnosis, instituting immediate airborne isolation, and ensuring rapidly retrievable measles immunity records for healthcare workers are paramount in preventing healthcare-associated spread.

1 Asist. Tatjana Mrvič, dr. med., Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tatjana.mrvic@kclj.si

2 Dr. Dražen Stojanović, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Ljubljana, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana

3 Prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani , Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

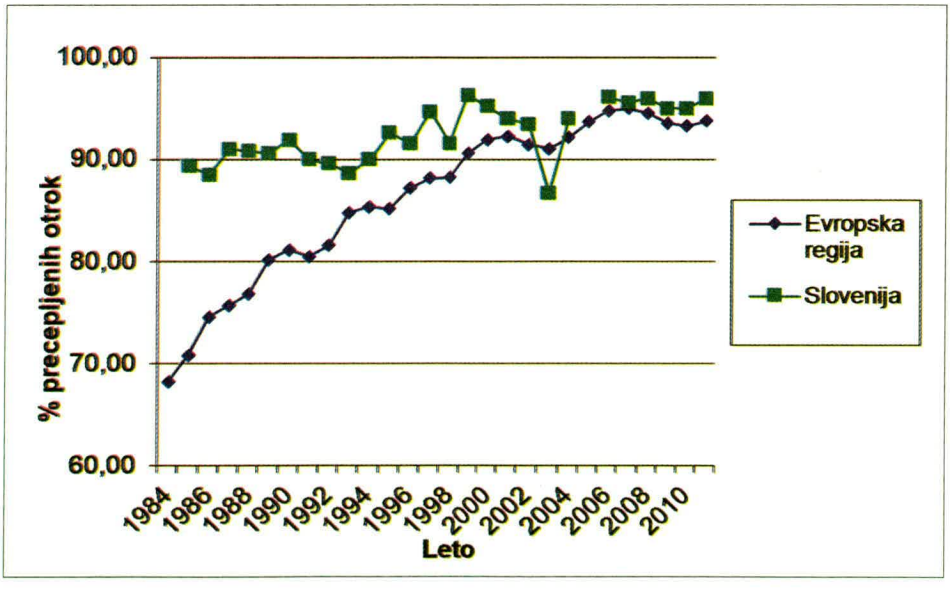
UVOD

Ošpice so zelo nalezljiva akutna virusna bolezen. Za bolezen so značilni vročina, kataralni znaki in makulopapulozen izpuščaj. Potek bolezni je lahko blag ali pa so mu pridruženi zapleti, kot so driska, pljučnica, vnetje srednjega ušesa, akutni encefalitis (redko subakutni sklerozantni panencefalitis) ter ulceracije roženice (ob pomanjkanju vitamina A), ki privedejo do brazgotinjenja in slepote *(1)*. Resnejši zapleti se običajno pojavijo pri odraslih bolnikih. Zaradi cepljenja število obolelih in umrlih zaradi ošpic v svetu upada. V obdobju od leta 2000 do 2011 se je število smrti, povezanih s prebolevanjem ošpic, znižalo za 71 % (s 542.000 na 158.000), prav tako se je v tem obdobju znižalo število vseh obolelih za 58 % (od 853.000 do 355.000) *(2)*. Čeprav ima Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) cilj znižati smrtnost zaradi ošpic za 95 % in izkoreniniti ošpice v vsaj petih od šestih svetovnih regij do leta 2020, pa veliki izbruhi bolezni po celem svetu ta cilj ogrožajo *(2)*. Smrtnost zaradi ošpic v deželah v razvoju, kjer je veliko podhranjenih in je zdravstvena oskrba slaba, še vedno znaša celo do 28 % *(3)*. V razvitem svetu je stopnja umrljivosti zaradi ošpic sicer bistveno manjša, vendar pa npr. v ZDA umre 0,3 % obolelih (3/1000 primerov) *(3)*. Zlasti so ogroženi imunsko oslabljeni bolniki (npr. bolniki z aidsom), pri katerih je smrtnost približno 30 % *(3)*. SZO ocenjuje, da so ošpice med vsemi nalezljivimi boleznimi, ki jih lahko preprečimo s cepljenjem, še vedno vodilni vzrok smrti pri otrocih po svetu *(4)*.

EPIDEMIOLOGIJA OŠPIC V SLOVENIJI

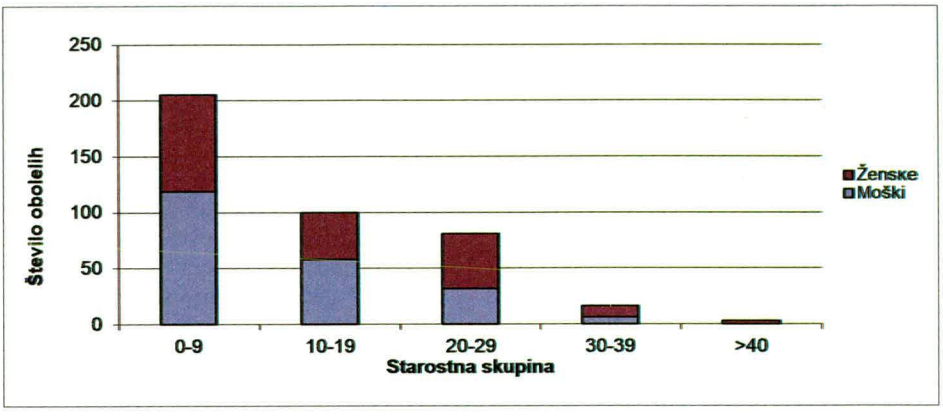
V 50. letih 20. stoletja je zaradi ošpic zbolelo samo v ZDA letno do štiri milijone ljudi, 48.000 jih je potrebovalo zdravljenje v bolnišnici, 450 pa jih je vsako leto umrlo *(5)*. Po uvedbi cepljenja v začetku 60. let se je obolevnost začela po svetu zmanjševati, v nekaterih razvitih deželah (med njimi tudi v Sloveniji) na prelomu 21. stoletja ni bilo več endemskega širjenja okužbe *(5, 6)*.

V Sloveniji smo cepljenje proti ošpicam z enim odmerkom za vse otroke uvedli v letu 1968, do leta 1978 pa so vsi otroci pri nas prejeli dva odmerka cepiva. Relativna visoka stopnja precepljenosti pri nas sicer nekoliko niha, vendar pa je znatno višja kot v ostali Evropi (slika 1).



Slika 1. *Precepljenost otrok v odstotkih proti ošpicam v Sloveniji in evropski regiji.*

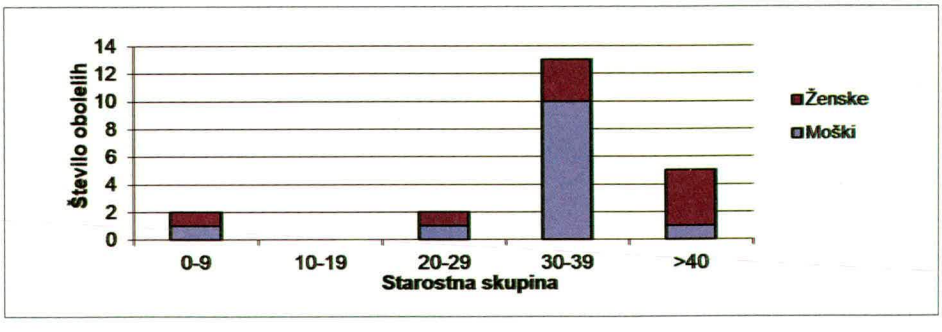
Kljub vsemu pa je prišlo v zadnjih 18 letih tudi pri nas do dveh izbruhov bolezni, ki pa se epidemiološko razlikujeta. V letu 1995 je zbolelo 405 ljudi po celi Sloveniji, od tega 176 v eni regiji. Takrat se je bolezen pojavila najprej v skupnosti, kjer so bile socialno-ekonomske razmere slabe in precepljenost nizka (152 od 176 primerov obolelih ni bilo cepljenih). Zbolelo je največ otrok in mladih odraslih. Šlo je za populacijo, ki še ni bila cepljenja ali je bila cepljena le z enim odmerkom cepiva. Stanje je prikazano na sliki 2.



Slika 2. *Starost bolnikov z ošpicami v letu 1995. Ž – ženske, M – moški.*

Zdravljenje v bolnišnici je potrebovalo 181 bolnikov. Umrl takrat ni nihče. Zaradi posledic okužbe (subakutnega sklerozantnega panencefalitisa) pa je dobrih deset let kasneje umrla deklica, ki se je okužila v čakalnici zdravstvenega doma v starosti devet mesecev, ko še ni bila cepljena.

Do leta 2010 se nato ošpice v Sloveniji niso več pojavile. V letu 2010 je okužbo vnesel v Slovenijo tuji državljan. Ta se je zdravil v bolnišnici, tam sta zbolela za njim nepopolno cepljena 40-letna zdravstvena delavka (ZD) in 55-letni obiskovalec. V zadnjem izbruhu ošpic v letu 2011 je zbolelo 22 bolnikov, ki pa so bili za razliko od izbruha leta 1995 večinoma odrasli (slika 3).



Slika 3. *Starost bolnikov z ošpicami v letu 2011. Ž – ženske, M – moški.*

Kar 21 od obolelih ni bilo cepljenih oz. so bili cepljeni samo enkrat, le eden je prejel oba odmerka cepiva kot otrok. Devet bolnikov je potrebovalo zdravljenje v bolnišnici. Resnejših zapletov bolezni ni bilo. Pri zadnjem izbruhu ošpic je bil ta omejen le na eno regijo. Trije primarni primeri okužbe so bili vneseni v Slovenijo iz tujine, za sedem primerov se epidemiološko ni moglo opredeliti vira okužbe, osem primerov je bilo se-

kundarnih okužb. Pet bolnikov (od tega kar štirje ZD) so se okužili od istega bolnika.

RAZPRAVA

Ošpice so zelo nalezljiva bolezen. Širijo se aerogeno. To ima za posledico visoko obolevnost neimune populacije. V razvitem svetu se izbruhi pojavljajo predvsem v okoljih oz. ustanovah, kjer je precepljenost nizka (npr. internati, šole, inštitucije za kronično nego) oz. tudi v državah, kjer je precepljenost populacije nizka. Ker razen v Sloveniji cepljenje otrok proti ošpicam nikjer v Evropski uniji ni obvezno, se je v zadnjih letih povečalo število obolelih v številnih evropskih državah, kjer se je precepljenost otrok zmanjšala (npr. Francija, Nemčija, Avstrija, Italija, Španija, Velika Britanija, Romunija) *(7)*.

Zaradi resnosti bolezni bolniki pogosto poiščejo pomoč v zdravstvenih ustanovah (ZU), kar pa lahko predstavlja še dodatno nevarnost za širjenje bolezni na druge bolnike in na ZD. Raziskave, ki so jih v ZDA opravili konec 20. stoletja, so pokazale, da imajo ZD kar 2–19-krat večjo verjetnost, da bodo zboleli za ošpicami v primerjavi s splošno populacijo *(8)*. Kljub temu da so ZDA v letu 2000 razglasile konec endemskega širjenja ošpic, so imeli v letih od 2001 do 2008 v ZDA kar 27 prenosov ošpic v ZU, kar predstavlja 5 % vseh prijavljenih primerov bolezni *(8)*.

Izbruhi ošpic v ZU imajo za posledico moteno dejavnost, vplivajo pa lahko tudi na povečano obolevnost in smrtnost zlasti v populaciji imunsko oslabljenih bolnikov. Zaradi sprememb v epidemiološki situaciji v zadnjih 20 letih so se spremenile tudi lastnosti izbruhov ošpic v državah z visoko precepljenostjo. V obdobju endemičnega širjenja virusa v posameznih državah so zbolevali predvsem necepljeni dojenčki ali še nepopolno cepljeni otroci. Kjer smo uspeli z visoko precepljenostjo otrok prekiniti endemsko širjenje okužbe, pa se sedaj ošpice vnesejo v državo iz tujine. Zbolevajo predvsem odrasli, ki niso cepljeni ali so cepljeni le z enim odmerkom cepiva. Med njimi so tudi ZD. Serološke raziskave v ZDA so pokazale, da je od 4 do 10 % ZD neimunih proti ošpicam *(8)*. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo v letu 2011 zbrali podatke o serološki zaščiti zaposlenih ZD pred ošpicami (tabela 1).

Tabela 1. *Rezultati serološkega testiranja zdravstvenih delavcev v Univerzitetni klinični center Ljubljana na prisotnost imunoglobulinov G proti ošpicam. IgG – imunoglobulini G.*

Testirani zaposleni (N)	Letnice rojstva zaposlenih	Pozitivna IgG-protitelesa (N)	Mejne vrednosti IgG-protiteles (N)	Negativna IgG-protitelesa (N)
846	pred 1968	814	22	10
757	1968–1977	516	131	110
553	po 1978	364	137	52
skupaj 2156		1694	290	172

Ugotovili smo, da skoraj 8 % zaposlenih ni imelo v krvi prisotnih zaščitnih protiteles proti ošpicam, še nadaljnjih 13,5 % pa je imelo v krvi mejne vrednosti protiteles. Največ nezaščitenih ZD je bilo rojenih v obdobju od 1968 do 1977, ko v Sloveniji še ni bilo obvezno cepljenje z dvema odmerkoma cepiva *(6)*.

Izbruhi ošpic v ZU so lahko posledica prenosa ošpic z bolnika na ZD, z bolnika na bolnika, z bolnika na obiskovalca in z ZD na bolnika. Zaradi hitrega širjenja okužbe lahko v primeru neustreznega ukrepanja in neimunosti v zelo kratkem času zboli veliko ljudi. Nevarnostni dejavniki za prenos okužbe so še zapoznela diagnoza zaradi neprepoznane bolezni in prepočasno ali nepopolno izvajanje ukrepov aerogene izolacije. To se je izkazalo kot ključni problem tudi pri nas. V primerih okužbe devetmesečne deklice v

letu 1995 je le-ta čakala v čakalnici skupaj z bolniki, ki so imeli ošpice, v letu 2010 pa ZD ni uporabljala ustreznih osebnih zaščitnih sredstev, čeprav je vedela, da ni imela zaščitnih vrednosti protiteles proti ošpicam v krvi, cepljenje pa je odklonila. V letu 2011 je prišlo do prenosov okužbe zaradi stika z bolnikom v čakalnici, kjer akutno bolnih ni možno izolirati od drugih bolnikov.

Posledice zajezitve izbruha so za ZU predvsem finančne. Velik problem predstavlja dejstvo, da ZU še vedno nimajo podatkov, ali so ZD proti bolezni zaščiteni (ni evidenc o precepljenosti ZD). Tako so npr. v letu 2008, ko je prišlo do izbruha ošpic v Arizoni s 14 potrjenimi primeri, od tega je bilo sedem okužb pridobljenih v ZU, porabili v dveh bolnišnicah skoraj 800.000 ameriških dolarjev *(9)*. Velik delež je šel na račun serološkega testiranja in cepljenja 4500 ZD, ker do takrat niso imeli elektronskih evidenc o imunosti ZD *(9)*. Optimalna pripravljenost na izpostavljenost oz. izbruh ošpic tako vključuje takoj dostopne podatke o zaščiti ZD proti ošpicam. To vpliva na nadaljnjo obravnavo posameznega primera kot tudi izbruha bolezni. Pomembno je tudi, da so bolniki, ki se okužijo z ošpicami v bolnišnici, običajno bolj ogroženi za težji potek in zaplete bolezni, saj imajo praviloma neko osnovno bolezen. Zaradi teh dejstev je treba ZD ustrezno izobraziti o klinični sliki bolezni (v Slovenji večina zdravnikov, ki so diplomirali po letu 1995, ošpic pri bolniku sploh še ni videla) in aerogenih izolacijskih ukrepih ter uporabi osebne zaščitne opreme. Poleg tega morajo ZU zagotoviti ustrezno namestitev bolnikov (ločene čakalnice, ustrezne izolacijske sobe).

ZAKLJUČEK

Ošpice kljub visoki zaščiti populacije v Sloveniji so in še bodo predstavljale veliko nevarnost za prenos v ZU. Bolniki, ki niso cepljeni ali so cepljeni nepopolno, okužbo praviloma prinesejo iz tujine iz okolij, kjer ošpice endemsko krožijo oz. kjer prihaja do izbruhov bolezni zaradi nizke precepljenosti populacije. Zaradi odsotnosti bolezni v našem okolju je prepoznavanje s strani ZD slabše ali zapoznelo. Kljub dejstvu, da je bolezen pri nas redka in se lahko pojavi le vsakih nekaj let, pa morajo ZD poskrbeti, da bodo v primeru obravnave bolnika s sumom na ošpice poznali in takoj izvedli ustrezne ukrepe za preprečevanje prenosa okužbe, vključno s takojšnjo prijavo suma bolezni na pristojni Zavod za zdravstveno varstvo. Že pred tem pa morajo vse ZU poskrbeti, da so ZD proti bolezni zaščiteni (cepljenje ali določitev zaščitnih protiteles v krvi), in voditi o tem pisne evidence.

LITERATURA

1. Strebel P, Hersh B. Measles. In: Heymann DL. Control of comumunicable diseases manual. 19th ed. Washington: American Public Health Association; 2008. p. 402–8.
2. WHO: Measles deaths decline, but elimination progress stalls in some regions [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Okt 29]. Dosegljivo na: http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/measles_20130117/en
3. Perry RT, Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. J Infect Dis. 2004; 189 Suppl 1: 4–16.
4. UNICEF: Global goal to reduce measles deaths in children surpassed [internet]. New York: United Nations Children's Fund; 2007 [citirano 2013 Okt 29]. Dosegljivo na: http://www.unicef.org/media/media_38076.html
5. Orenstein WA, Papania MJ, Wharton ME. Measles elimination in the United States. J Infect Dis. 2004; 189 Suppl 1: 1–3.
6. Sočan M, Mrvič T. Ošpice : izziv v okoljih z visoko precepljenostjo. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Novosti v infektologiji, Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za protimikrobno zdravljenje; 2012. p. 84–9.

7. ECDC: Measles and Rubella monthly monitoring reports [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 [citirano 2013 Okt 29]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/epidemiological_data/pages/annual_epidemiological_reports.aspx
8. CDC. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011; 60: 1–44.
9. Chen SY, Anderson S, Kutty PK, et al. Health care-associated measles outbreak in the United States after an importation: challenges and economic impact. JID 2011; 203 (11): 1519–25.

Kristina Fujs Komloš[1], Mario Poljak[2]

Virusne okužbe, povezane z zdravstvom, ki se prenašajo s krvjo

Parenterally Transmitted Viral Infections in Healthcare Settings

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zdravstvo, okužba, s krvjo prenosljiv patogen, parenteralni prenos, virus hepatitisa B, virus hepatitisa C, HIV

Okužbe, ki se prenašajo s krvjo, ogrožajo tako zdravstvene delavce kot bolnike. Virusi, ki se v zdravstvu najpogosteje prenašajo s krvjo, so virus hepatitisa B, virus hepatitisa C in človeški virus imunske pomanjkljivosti. Izpostavljenost zdravstvenih delavcev s krvjo prenosljivim okužbam je večje na tistih področjih zdravstva, kjer se opravlja več nevarnosti izpostavljenih posegov. Najpogostejši način prenosa okužbe na zdravstvenega delavca je skozi poškodovano kožo kot posledica poškodb (naključni vbodi, ureznine) s kontaminiranimi iglami ali z ostrimi predmeti ali redkeje z inokulacijo virusa skozi sluznico oči, ust, nosu. Skupine bolnikov z velikim tveganjem za okužbo z virusom hepatitisa B ali C in s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti so (večkratni) prejemniki transfuzij, prejemniki organov, bolniki na hemodializi, bolniki na negovalnih oddelkih in bolnišnicah ter novorojenčki HBsAg-pozitivnih mater. Večina izbruhov okužb med bolniki je bila posledica prenosa okužbe s transfuzijo, nestrokovne uporabe igel, kontaminacije brizgalk za večkratno uporabo, medicinskih naprav (hemodializni aparati). Le z doslednim izvajanjem priporočenih splošnih previdnostnih ukrepov za zaščito pred okužbo, ukrepov za nadzor širjenja okužb in cepljenjem proti hepatitisu B tako zdravstvenih delavcev kot skupin bolnikov z velikim tveganjem lahko preprečimo širjenje okužb, ki se prenašajo s krvjo, v zdravstvu.

ABSTRACT

KEY WORDS: healthcare settings, infection, blood-borne pathogen, parenteral transmission, hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV

Infections with blood-borne pathogens threaten both healthcare workers and patients. Viruses most frequently transmitted by blood in health care settings are hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and human immunodeficiency virus (HIV). Exposure of healthcare workers with blood is higher in those segments of healthcare, where exposure prone procedures are performed. The most common route of transmission is through percutaneous injuries with contaminated needles or sharp objects, or more rarely by the inoculation of the virus through the mucous membranes of eyes, mouth, and nose. Patients at high risk for infection with HBV, HCV and HIV are recipients of multiple transfusions, organ transplant recipients, hemodialysis patients, patients in nursing departments and hospitals, and newborns of HBsAg-positive mothers. Among the patients, the nosocomial outbreaks of blood-borne infections were in most cases the result of transmission by trans-

[1] Razisk. asist. dr. Kristina Fujs Komloš, univ. dipl. mikr., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[2] Prof. dr. Mario Poljak, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; mario.poljak@mf.uni-lj.si

fusion, improper needle use, contamination of reusable syringes and medical devices. Only through consistent implementation of recommended general precautionary measures to protect from infections, measures to control the spread of infection, and vaccination against hepatitis B, the spread of blood borne infections in healthcare settings could be prevented.

UVOD

V zdravstvu obstaja veliko število potencialno patogenih mikroorganizmov, ki predstavljajo tveganje za okužbo tako bolnikov kot zdravstvenih delavcev in se prenašajo na različne načine *(1)*. Med s krvjo oz. parenteralno prenosljive viruse, ki so predstavljali in še vedno predstavljajo največje tveganje za okužbo s krvjo v zdravstvu, sodijo virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) in človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV).

Večina okužb s parenteralno prenosljivimi virusi v zdravstvu je povezana z neposrednim ali s posrednim prenosom HBV, HCV ali/in HIV. Najpogostejši način prenosa okužbe na zdravstvenega delavca je skozi poškodovano kožo kot posledica poškodb s kontaminiranimi iglami ali z ostrimi predmeti ali redkeje z inokulacijo virusa skozi sluznico oči, ust, nosu. HBV, HCV in HIV spontano ne prehajajo skozi nepoškodovano kožo in se nikoli ne prenašajo z aerosoli *(2)*. Izpostavljenost zdravstvenih delavcev s krvjo prenosljivim okužbam je večje na tistih področjih zdravstva, kjer se opravlja več nevarnosti izpostavljenih posegov (kirurgija, predvsem ortopedija ter srčna in torakalna kirurgija, porodništvo in ginekologija, obdukcijska dejavnost ter zobozdravstvo). Pred uvedbo cepljenja proti HBV skupin bolnikov z visokim tveganjem in uvedbo ukrepov za preprečevanje in nadzor okužb so bili za okužbe, ki se prenašajo s krvjo, najbolj ogroženi večkratni prejemniki transfuzij, prejemniki organov in tkiv, bolniki na hemodializi, bolniki v zaprtih ustanovah (negovalni oddelki, rehabilitacijski oddelki), splošnih ambulantah ali novorojenčki, rojeni HBsAg-pozitivnim materam. Večina izbruhov okužb med bolniki je bila posledica prenosa okužbe s transfuzijo, nestrokovne uporabe igel, kontaminacije injekcijskih brizgalk za večkratno uporabo, medicinskih naprav in drugih spodrsljajev v nadzoru širjenja bolezni *(3)*.

Tveganje za prenos okužbe z bolnika na zdravstvenega delavca je večje kot v obratni smeri. Dejavniki, ki določajo tveganje za prenos s krvjo prenosljivih virusov na zdravstvenega delavca, so prevalenca okužb v splošni populaciji oz. izbrani populaciji bolnikov, vrsta in število stikov s krvjo in tudi vrsta virusa *(3)*. HBV je parenteralno približno 10-krat bolj prenosljiv kot HCV, ta pa se načeloma prenaša lažje kot HIV *(2)*. Medtem ko je tveganje za okužbo s HBV in HIV povezano z virusnim bremenom v viru okužbe, je o povezavi virusnega bremena HCV, genotipa HCV in drugih virusnih dejavnikov s tveganjem za prenos okužbe s HCV s krvjo malo znanega *(3)*.

Čeprav se je s kombinacijo splošnih preventivnih ukrepov za preprečevanje in nadzor širjenja okužb in v veliki meri s cepljenjem proti hepatitisu B število okužb v zdravstvu znatno zmanjšalo, ostaja dejstvo, da do okužb v zdravstvu še vedno prihaja.

PRENOS VIRUSA HEPATITISA B V ZDRAVSTVU

HBV je najbolj razširjen in najdlje poznan virus hepatitisa. Čeprav je koncentracija HBV najvišja v krvi, ki predstavlja najpomembnejši vir prenosa v zdravstvu, so HBV dokazali tudi v drugih telesnih tekočinah (materino mleko, želodčni sok, likvor, blato, slina, semenska tekočina, znoj, ascites, urin, plevralna tekočina, sinovijska tekočina, solze, blato) *(4, 5)*. Ker viremije HBV v okuženi krvi dosegajo 10^9 DNA HBV/ml plazme, se HBV zelo učinkovito prenaša s krvjo in krvnimi pripravki. Koncentracije DNA HBV v slini, semenski tekočini in vaginalnih iz-

ločkih so od 1.000- do 10.000-krat nižje v primerjavi s koncentracijo v krvi. Kljub 100- do 1.000-krat višji koncentraciji HBsAg v telesnih tekočinah, kot so urin in blato, je koncentracija kužnih virionov HBV nizka, zato te telesne tekočine ne predstavljajo vira okužbe, razen če vsebujejo vidne količine krvi *(2)*. V nasprotju z ostalima s krvjo prenosljivima virusoma je HBV stabilen virus, ki v okolju preživi vsaj en teden, kar omogoča posredno okužbo s HBV s stikom z okuženimi predmeti *(6)*.

Tveganje za okužbo medicinskega osebja s HBV je zelo veliko. Tveganje za prenos HBV na neimuno zdravstveno osebje, ki je odvisno od poti inokulacije (skozi kožo ali sluznico), stopnje stika s krvjo ter koncentracije kužnih virionov v viru okužbe, je povezano tudi s prisotnostjo oz. odsotnostjo HBeAg *(2)*. Po naključnem vbodu z iglo je tveganje za prenos okužbe s HBV vsaj 30 %, če je vir okužbe (bolnik) HBeAg-pozitiven, in manj kot 6 %, če je bolnik HBeAg-negativen. Kri bolnikov s koncentracijo HBsAg pod mejo detekcije rutinsko uporabljanih seroloških testov je redko kužna *(2)*. Čeprav je poškodba kože najbolj učinkovit način prenosa okužbe s HBV, predstavlja ta način izpostavljenosti manjši delež okužb s HBV med zdravstvenimi delavci. V raziskavah izbruhov bolnišničnega prenosa HBV večina zdravstvenih delavcev ni omenjala vidnih poškodb kože *(7, 8)*, medtem ko je v nekaterih raziskavah ena tretjina s HBV okuženih zdravstvenih delavcev omenjala nego HBsAg-pozitivnih bolnikov *(9)*. V takšnih primerih vir okužbe predstavljajo s HBV okuženi predmeti, saj je znano, da je HBV sposoben preživetja v posušeni krvi na sobni temperaturi vsaj en teden *(6)*.

Za bolnika vir okužbe s HBV predstavljajo transfuzije krvi in krvnih pripravkov, transplantirani organi in tkiva, okuženi medicinski pripomočki in oprema ter stik s HBV-okuženim zdravstvenim delavcem ali bolnikom. Čeprav so v zdravstvu pogostejši prenosi na bolnika/med bolniki ali z bolnika na zdravstvenega delavca, je v literaturi zaslediti nekaj poročil o prenosu okužbe HBV z medicinskega osebja na bolnike med invazivnimi posegi *(2)*. Večina poročil je iz obdobja pred pričetkom redne uporabe zaščitnih sredstev (rokavice) pri zdravstvenih delavcih ali kot posledica nedoslednega upoštevanja ukrepov za preprečevanje in nadzor okužb. Vir okužbe je v večini primerov predstavljalo medicinsko osebje, okuženo s *pre-core* mutantnim sevom HBV, ki onemogoča izražanje HBeAg, omogoča pa ekspresijo virusnih delcev, pri katerih je viremija bila zelo visoka.

Pred uvedbo obveznega testiranja vseh krvodajalacev na HBsAg in v posameznih državah še na protitelesa anti-HBc in/ali DNA HBV je bilo zaslediti večje število okužb s HBV med prejemniki transfuzij krvi in krvnih pripravkov, kot so bolniki s hemofilijo. Odkar se izvajajo ti ukrepi, se je število potransfuzijskega hepatitisa B zmanjšalo na skoraj zanemarljiv nivo *(4)*. Vir okužbe v raziskavah izbruhov HBV med bolniki in medicinskim osebjem v hemodializnih enotah so bile s HBV kontaminirane površine *(5)*. Pred uvedbo smernic za preprečevanje prenosa HBV je bila prevalenca bolnikov, okuženih s HBV, v hemodializnih centrih visoka, kar je posledično predstavljalo večje tveganje tudi za zdravstvene delavce. V letih 1976 in 1993 je incidenca okužbo s HBV med hemodializnimi bolniki padla s 3 % na 0,1 % in med zdravstvenim osebjem z 2,6 % na 0,02 % *(2)*. Izbruhi hepatitisa B v hemodializnih centrih so danes redki. Če do izbruha pride, so najpogosteje posledica odstopanj pri izvajanju priporočenih navodil za nadzor okužb. Zaradi obveznega testiranja vseh nosečnic na HBsAg, ki se izvaja v skoraj vseh razvitih državah, se je tudi možnost perinatalnega prenosa HBV izredno zmanjšala *(4)*.

Kljub vsem preventivnim ukrepom še vedno relativno pogosto prihaja do prenosa HBV v zdravstvu. Tudi Slovenija pri tem ni izjema. Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo v letih od 2006 do 2013 s sodobnimi molekularno epidemiološkimi metodami preiskovali štiri neodvisne izbruhe hepatitisa B med bolniki, zdravljenimi na različnih oddelkih štirih slovenskih medicinskih centrov (infekcijski oddelek, kirurški oddelek, oddelek za zdravljenje malignih obolenj, pulmološki oddelek). V raziskavo je bilo vključeno 18 bolnikov (dva bolnika z infekcijskega oddelka, sedem bolnikov s kirurškega oddelka, tri bolnice z oddelka za zdravljenje malignih obolenj in šest

bolnikov z oddelka za pljučne bolezni), ki so razvili akutni hepatitis B po zdravljenju na enem od omenjenih oddelkov. Z metodo sekvenčne analize smo ugotovili, da je bila v vsaki od raziskovanih enot potrjena filogenetska sorodnost izolatov HBV med 2/2, 7/7, 3/3 in 4/6 bolnikov, vključenih v raziskavo. Viri okužbe s HBV so bili različni (medicinska oprema (inhalator), bolnik, okužen s HBV, in domnevno transfuzija plazme), v enem izbruhu pa je ostal vir neprepoznan *(osebna komunikacija)*. V izbruhu hepatitisa B, ki je vključeval največje število bolnikov, je bil vir okužbe s HBV okužen bolnik. V zadnjem preiskovanem prenosu HBV sta dva bolnika, zdravljena na istem oddelku, prejela transfuzijo plazme istega darovalca. Čeprav vir okužbe še ni dokončno potrjen, je možna in najverjetnejša razlaga, da je do prenosa okužbe prišlo s transfuzijo plazme istega krvodajalca. Ostali možni razlagi sta, da je bil vir okužbe zdravstveni delavec ali tretja oseba, ki je bila zdravljena sočasno z obema okuženima bolnikoma. Zanimivo je, da je bila darovana kri HBsAg-negativna, s koncentracijo DNA HBV pod mejo detekcije uporabljenih testov in naknadno dokazano anti-HBc-pozitivna.

PRENOS VIRUSA HEPATITISA C V ZDRAVSTVU

HCV je eden glavnih vzrokov za kronično bolezen jeter, cirozo in jetrnocelični karcinom *(4)*. Prenaša se izključno parenteralno. Tveganje za prenos HCV z okuženega posameznika je povezano s tipom in z velikostjo/s količino inokuluma kot tudi s koncentracijo virusa. Mejna koncentracija virusa, potrebna za prenos okužbe, ni znana *(2)*. HCV je v primerjavi s HBV v serumu običajno prisoten v nižjih koncentracijah. Čeprav tveganje za prenos HCV z drugimi telesnimi tekočinami in organi ni bilo določano, se pričakuje, da je nizko *(5)*. Kljub temu da RNA HCV lahko dokažemo v semenski tekočini, cervikovaginalnih izločkih in slini, do prenosa HCV s temi telesnimi tekočinami, za razliko od HBV, prihaja redko *(4)*. Prisotnost RNA HCV v urinu in blatu bolnikov z viremijo ni bila dokazana *(10, 11)*. V nasprotju s HBV epidemiološki podatki o HCV kažejo, da kontaminacija okolja s krvjo, ki vsebuje HCV, ne predstavlja tveganja za prenos v zdravstvu, z izjemo hemodializnih enot, kjer je prenos HCV, povezan s kontaminacijo okolja (medicinske opreme in pripomočkov) in slabim izvajanjem ukrepov za nadzor okužb *(5, 12)*.

Zdravstveni delavci, ki zaradi narave svojega dela pogosto prihajajo v stik s krvjo ali krvnimi pripravki, so bolj izpostavljeni okužbi s HCV *(13)*. Še pred odkritjem HCV je bila ugotovljena pomembna povezava med večjo obolevnostjo za akutnim ne-A--ne-B-hepatitisom ter delom v zdravstvu in laboratoriju *(14)*. Izsledki več raziskav so pokazali, da je bilo večje tveganje oz. večje število poklicnih prenosov okužbe s HCV z anti-HCV-pozitivnih bolnikov na zdravstvene delavce zaslediti na določenih področjih v zdravstvu (hemodializni centri, kirurgija) *(2)*. Podatki raziskav o deležu prenosov HCV na medicinsko osebje, ki so bili perkutano izpostavljeni krvi anti-HCV-pozitivnih bolnikov, so zelo različni. V povprečju velja, da je incidenca serokonverzij anti-HCV po naključni perkutani izpostavljenosti anti--HCV-pozitivnemu viru okužbe 1,8 % (od 0 do 7 %) *(5)*. Med zdravim zdravstvenim osebjem so poklicne okužbe s HCV običajno posledica naključnih vbodov z iglo ali vreznin z ostrimi predmeti. Prenos HCV preko sluznice izpostavljene okuženi krvi je redek. V literaturi sta bila opisana dva primera prenosa HCV na zdravstvena delavca skozi očesno veznico *(15)*.

Čeprav redko, so v literaturi opisani posamezni primeri prenosa okužbe s HCV z zdravstvenega delavca na bolnika *(2, 13)*. Med zdravstvenimi delavci, ki najbolj ogrožajo bolnike, so kirurgi, medicinsko osebje v operacijskih dvoranah in enotah intenzivne in urgentne medicine.

Danes je prenos HCV na bolnika redek, vendar še vedno možen. Najpogostejši način prenosa HCV na bolnika/med bolniki je nestrokovna raba injekcijskih igel, brizgalk in drugih ostrih predmetov ter hemodializa in transfuzija krvi in krvnih pripravkov. Pred uvedbo obveznega testiranja krvodajalcev je bil HCV glavni vzrok potransfuzijskega hepatitisa *(4)*. Danes v razvitih državah skoraj ni novih primerov potrasfuzijskega hepatitisa C, saj so že med letoma 1991 in 1993 pričeli s testiranjem krvodajalcev

na prisotnost protiteles anti-HCV, ki so ga v nekaterih državah, tudi v Sloveniji, dopolnili s testiranjem krvodajalcev na RNA HCV *(4)*. V Sloveniji je bil prenos hepatitisa C povezan z zdravstvom (transfuzija krvi (10 %), zdravljenje s hemodializo (3 %)) drugi najpogostejši način prenosa pred letom 1993. Okužba s tranfuzijo krvi in krvnih pripravkov je bila najpogosteje povezana z genotipom HCV 1 *(4)*.

PRENOS HIV V ZDRAVSTVU

Glavni način prenosa HIV v zdravstvu je s krvjo. HIV se zelo učinkovito prenaša s krvjo in krvnimi pripravki, vendar višina virusnega bremena HIV kot napovedni dejavnik za oceno tveganja prenosa HIV s krvjo ni znana. Virusno breme (koncentracija RNA HIV) v plazmi je odraz prostega virusa v periferni krvi, okužbo pa v odsotnosti viremije lahko prenašajo tudi latentno okužene celice. Nižje virusno breme (<1,500 RNA HIV kopij/ml) ali virusno breme pod mejo detekcije kaže na izpostavljenost nižji koncentraciji virusa, vendar možnosti prenosa okužbe ne izključuje *(5)*. Poleg krvi so najbolj kužne telesne tekočine še semenska tekočina in cervikovaginalni izločki. Čeprav je HIV možno osamiti tudi iz preejakulata, seča, likvorja, sline, solz in materinega mleka, teh telesnih tekočin praviloma ne povezujemo s prenosom HIV, razen če vsebujejo večjo ali manjšo količino drugih bolj kužnih telesnih tekočin (npr. kri v slini) *(5, 16, 17)*. Biološki in epidemiološki dokazi, da se HIV lahko prenese z aerosoli z vdihavanjem, trenutno ne obstajajo *(18)*. Čeprav obstajajo poročila o prenosu HIV skozi nepoškodovano kožo, se ocenjuje, da je tveganje za tovrstno okužbo s HIV v primerjavi s tveganjem za okužbo preko sluznice veliko manjše *(19, 20)*.

Po ocenah prospektivnih raziskav, opravljenih med zdravstvenimi delavci, je povprečno tveganje za poklicni prenos HIV po perkutani izpostavitvi HIV-okuženi krvji približno 0,3 % in po izpostavljenosti okužbe skozi sluznico 0,09 % *(2)*. Tveganje za prenos HIV po perkutani poškodbi preseže 0,3 % v primerih, ko gre za inokulacijo večje količine krvi in/ali višjo viremijo HIV v krvi, ki je vir okužbe *(2)*. Epidemiološke in laboratorijske raziskave so pokazale, da lahko na tveganje za prenos HIV na zdravstvenega delavca vpliva več dejavnikov. V retrospektivni raziskavi, opravljeni na zdravstvenih delavcih, ki so bili izpostavljeni HIV zaradi perkutane poškodbe, so ugotovili, da je bilo tveganje za okužbo s HIV večje pri tistih, ki so bili izpostavljeni večji količini krvi zaradi stika s pripomočki, vidno okuženimi z okuženo krvjo, poškodb z iglami, ki so bile vstavljene v bolnikovo veno ali arterijo, ali zaradi globokih poškodb, in pri tistih, katerih vir okužbe so bili bolniki s končno obliko bolezni, verjetno zaradi visoke koncentracije HIV v krvi ali drugih dejavnikov (prisotnost sevov HIV, ki inducirajo nastanek sincicijev) *(21)*.

Čeprav je tveganje za prenos HIV z zdravstvenega delavca na bolnika zelo majhno, so bili v literaturi opisani tudi primeri prenosa okužbe s HIV z medicinskega osebja na bolnike *(2, 13)*. Vsakodnevni stik s HIV-okuženimi bolniki za zdravstvene delavce ne predstavlja večjega tveganja za okužbo s HIV, zato oseb, okuženih s HIV, v bolnišnici ni treba kontaktno osamiti. Za zdravstvene delavce je glavno tveganje za prenos HIV povezano z naključnimi poškodbami z iglami in drugimi ostrimi predmeti, okuženimi z virusom.

Več primerov prenosa HIV na bolnika/med bolniki se je zgodilo v zgodnjem obdobju epidemije HIV, pred vzpostavitvijo presejalnega programa. Tveganje za prenos okužbe po transfuziji HIV-pozitivne krvi znaša več kot 70 % *(4)*. Tako se je med letoma 1970 in 1983 v številnih državah, vključno s Slovenijo, veliko bolnikov s hemofilijo in drugih bolnikov, ki so pogosto prejeli krvne pripravke, okužilo s HIV. V Sloveniji imamo med bolniki s hemofilijo zabeleženih 15 primerov okužbe s HIV ali z razvito obliko bolezni AIDS *(22)*. Vsi okuženi bolniki s hemofilijo so prejemali preparate, pripravljene iz krvi, še pred obveznim testiranjem vse darovane krvi. Odkar se izvaja obvezno testiranje darovane krvi (v večini razvitih držav od leta 1985) in se upoštevajo vsi preventivni ukrepi za preprečevanje prenosa HIV, je prenos okužbe s HIV v zdravstvu izjemno redek. Žal se v državah v razvoju okužba s HIV še vedno prenaša v medicinskih ustanovah s transfuzijo, z intravenskim zdravljenjem, s kirurškimi posegi in hemodializo *(4)*. V ameriškem centru za nadzor

bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*) so bili zabeleženi redki primeri prenosa okužbe s HIV tudi z okuženimi donorskimi tkivi. Večina primerov prenosa se je zgodila zaradi nedoslednosti pri upoštevanju splošnih previdnostih ukrepov in smernic za nadzor okužb. Do perinatalnega prenosa okužbe s HIV z matere na otroka v večini primerov pride pred ali med porodom, ko pride otrok v stik z materino krvjo ali drugimi okuženimi telesnimi tekočinami (npr. vaginalni izcedek). Ker je tveganje za prenos okužbe s HIV z matere na otroka pri normalnem porodu in v primeru, ko nosečnice ne prejemajo protiretrovirusnega zdravljenja ali obporodne profilakse, približno 25 % *(23)*, so pomembni ustrezni ukrepi za preprečevanje prenosa okužbe s HIV na novorojenega otroka. Tveganje za prenos okužbe s HIV se zmanjša za polovico s porodom s carskim rezom in na manj kot 2 % z uvedbo protiretrovirusnega zdravljenja in obporodne profilakse *(24)*.

PREPREČEVANJE IN NADZOR ŠIRJENJA OKUŽB V ZDRAVSTVU

V skladu s predpostavko, da je kri potencialni vir okužbe s HBV, HCV, HIV in z drugimi s krvjo prenosljivimi patogeni, je potrebno dosledno upoštevanje in izvajanje priporočenih splošnih previdnostnih ukrepov za zaščito pred okužbo in osnovnih principov za nadzor širjenja okužb. Ključni splošni previdnostni ukrepi so *(2, 13)*:

- umivanje rok pred in po stiku z bolnikom,
- uporaba zaščitnih sredstev in njihova pogosta menjava (rokavice, obrazne maske, zaščitna oblačila),
- minimalno in varno rokovanje z ostrimi predmeti in opremo ter odlaganje le-teh v posebne, za to namenjene, odporne zabojnike in
- sterilizacija in dezinfekcija kontaminiranih predmetov.

K zmanjšanju tveganja za prenos in okužbo s krvjo prenosljivih virusov v zdravstvu sodi tudi usposabljanje in izobraževanje zdravstvenega osebja o tveganju in zaščiti pred okužbami, ki se prenašajo s krvjo, ter imunizacija proti HBV.

Smernice in priporočila za preprečevanje in nadzor širjenja okužbe med posameznimi skupinami s povečanim tveganjem za okužbo s HBV, HCV in HIV (novorojenčki HBsAg-pozitivnih mater, hemodializni bolniki, zdravstveni delavci) vključujejo navodila za cepljenje proti HBV ter poekspozicijsko profilakso *(3, 5, 25-28)*. V Sloveniji je bilo obvezno cepljenje proti hepatitisu B za zdravstvene in druge delavce, ki so pri opravljanju svojega dela izpostavljeni možnosti okužbe s HBV, uvedeno leta 1983, obvezno cepljenje novorojenčkov kroničnih nosilk HBsAg leta 1988 in leta 1990 obvezno cepljenje bolnikov na hemodializi *(29)*.

Ker možnosti aktivne zaščite pred okužbo s HCV s cepljenjem zaenkrat ni, je za preprečevanje prenosa HCV v zdravstvu ključnega pomena strogo upoštevanje in izvajanje splošnih previdnostnih in zaščitnih ukrepov. Zaradi povečanega tveganja za okužbo s HCV naj bi bolnike na hemodializi rutinsko testirali na prisotnost HCV *(30)*.

Poleg uvedbe obveznega testiranja darovane krvi, darovalcev organov in tkiv ter dosledna inaktivacija virusov z ovojnico pri pripravi plazme in ostalih krvnih pripravkov, ki so pripomogle k občutnemu zmanjšanju prenosa HIV s krvjo, so za preprečevanje prenosa HIV v zdravstvenih ustanovah pomembni uvedba in izvajanje splošnih ukrepov za zaščito zdravstvenih delavcev in bolnikov. V primerih visokega tveganja perkutane ali sluznične izpostavitve je nujno takojšnje testiranje zdravstvenega delavca in bolnika na prisotnost okužbe s HIV in po potrebi takojšnje preventivno jemanje protiretrovirusnih zdravil oz. poekspozicijske profilakse (angl. *post-exposure prophylaxis*) *(2, 13)*. Perinatalni prenos okužbe s HIV preprečimo s testiranjem nosečnic na HIV, izobraževanjem in informiranjem nosečnic, protiretrovirusnim zdravljenjem nosečnic, s perinatalno profilakso in uvedbo pravilnega režima dojenja *(16)*.

Enotnih smernic o omejitvah za opravljanje dela zdravstvenih delavcev, okuženih s HBV ali HCV, ni. Nekatere evropske države imajo za zdravstvene delavce, okužene s HBV, stroge omejitve za izvajanje nevarnosti izpostavljenih posegov (angl. *exposure prone procedures*) *(3)*. Največkrat teh posegov ne smejo izvajati tisti, ki so

HBsAg-pozitivni in/ali imajo viremijo, večjo kot 10.000 kopij DNA HBV/ml. Enotnega soglasja o omejitvah pri opravljanju poklica zdravstvenih delavcev, okuženih s HCV, do sedaj še ni.

ZAKLJUČEK

Trije virusi (HBV, HCV in HIV), ki se prenašajo s krvjo, predstavljajo veliko tveganje za okužbo tako za zdravstvene delavce kot bolnike. V zadnjih 20 letih smo z uvedbo specifičnih in splošnih ukrepov za preprečevanje in nadzor širjenja okužb prispevali k pomembnemu zmanjšanju števila prenosov v zdravstvu *(3)*. Precepljenost zdravstvenih delavcev proti HBV, ki se med delavci z izkušnjo vboda z iglo v razvitih evropskih državah giblje med 17 in 90 %, je še vedno nezadostna in nezadovoljiva, zato bo v prihodnosti treba vložiti več napora v ozaveščanje zdravstvenih delavcev o pomembnosti imunizacije proti HBV *(3)*. Za zagotavljanje maksimalne zaščite za zdravstvene delavce in bolnike bo treba povečati učinkovitost preventivnih ukrepov, razviti nove, varnejše medicinske pripomočke in zaščitna sredstva, poekspozicijsko profilakso in cepivo proti HIV in HCV.

LITERATURA

1. Healtcare-associated infections [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [citirano 2013 Sep 30]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/HAI/organisms/organisms.html
2. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, et al. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. Clin Microbiol Rev. 2000; 13 (3): 385–407.
3. FitzSimons D, François G, De Carli G, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and other blood-borne infections in healthcare workers: guidelines for prevention and management in industrialised countries. Occup Environ Med. 2008; 65 (7): 446–51.
4. Seme K, Kovanda A, Poljak M. Virusi hepatitisa. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 75–110.
5. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus–infected health-care providers and students. MMWR Recomm Rep. 2012; 61 (RR-3): 1–12.
6. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet. 1981; 1: 550–1.
7. Garibaldi RA, Hatch FE, Bisno AL, et al. Nonparenteral serum hepatitis: report of an outbreak. JAMA. 1972; 220 (7): 963–6.
8. Rosenberg JL, Jones DP, Lipitz LR, et al. Viral hepatitis: an occupational hazard to surgeons. JAMA. 1973; 223 (4): 395–400.
9. Callender ME, White YS, Williams R. Hepatitis B virus infection in medical and health care personnel. Br Med J. 1982; 284 (6312): 324–6.
10. Dusheiko GM, Smith M, Scheuer PJ. Hepatitis C virus transmitted by human bite. Lancet. 1990; 336 (8713): 503–4.
11. Hsu HH, Wright TL, Luba D, et al. Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with the polymerase chain reaction. Hepatology. 1991; 14 (5): 763–7.
12. Polish LB, Tong MJ, Co RL, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection among health care personnel in a community hospital. Am J Infect Control. 1993; 21 (4): 196–200.
13. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, et al. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. J Clin Virol. 2011; 52 (1): 4–10.
14. Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood L, et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban United States population. J Infect Dis. 1982; 145 (6): 886–93.
15. Satori, M, La Terra G., Aglietta M., et al. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. Scand. J Infect Dis. 1993; 25 (2): 270–1.
16. Poljak M, Bogovac Ž, Seme K. Retrovirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 219–50.
17. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures: a prospective evaluation. Ann Intern Med. 1990; 113 (10): 740–6.

18. Bell DM. Human immunodeficiency virus transmission in health care settings: risk and risk reduction. Am J Med. 1991; 91 (Suppl 3B): 294-300.
19. Update: human immunodeficiency virus infections in health-care workers exposed to blood of infected patients. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1987; 36 (19): 285-9.
20. Fahey BJ, Koziol DE, Banks SM, et al. Frequency of nonparenteral occupational exposures to blood and body fluids before and after universal precautions training. Am J Med. 1991; 90 (2): 145-53.
21. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. N Engl J Med. 1997; 337 (21): 1485-90.
22. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni 1997 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS [citirano 2013 Sep 30]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/gradiva_nalezljive_bolezni.
23. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. MMWR Recomm Rep. 2001; 50 (RR-19): 63-85.
24. Babič DZ, Poljak M, Seme K, et al. Diagnostika okužbe s HIV pri novorojencih. In: Okužbe v nosečnosti in obporodnem obdobju. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2006. p. 127-32.
25. Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep. 2001; 50 (RR-11): 1-52.
26. Proceedings of the european association for the study of the liver (EASL) international consensus conference on hepatitis B. September 14-16, 2002. Geneva, Switzerland. J Hepatol. 2003; 39: 1-235.
27. Puro V, Cicalini S, De Carli G, et al. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. Euro Surveill. 2004; 9 (6): 40-3.
28. Puro V, De Carli G, Cicalini S, et al. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. Euro Surveill. 2005; 10 (10): 260-4
29. Kraigher A, Hočevar Grom A, Šmon I, et al. Hepatitis B in njegovo preprečevanje. Zdrav Var. 1998; 37: 5.
30. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR Recomm Rep. 2001; 50 (RR05): 1-43.

Darija Musič[1]

Ravnanje z ostrimi predmeti v zdravstvu – nova evropska uredba

Prevention of Sharp Injuires in the Healthcare Sector – A New European Directive

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: poškodbe z ostrimi predmeti, zdravstveni sektor, varno delovno okolje

Delavce v zdravstvenem sektorju ogrožajo različne poklicne bolezni in nezgode na delovnem mestu. Zaradi tveganja okužbe z boleznimi, ki se prenašajo s krvjo, zahtevajo poškodbe z ostrimi pripomočki v zdravstvenem sektorju posebno pozornost. Pregledana je bila evropska in nacionalna zakonodaja s področja varnosti in zdravja pri delu ter spletne informacijske točke Evropske agencije za varnost in zdravje pri delu, ki se nanašajo na preprečevanje poškodb z ostrimi pripomočki in varnost delovnega okolja v zdravstvenem sektorju. Varnost in zdravje pri delu sta najpomembnejša vidika evropske politike na področju zaposlovanja in socialnih zadev. Zahtevata medsebojno sodelovanje različnih akterjev znotraj držav članic Evropske skupnosti, nacionalnih vladnih predstavnikov, organov javnega sektorja, predstavnikov delodajalcev, sindikatov in delavcev. V Sloveniji je bila sprejeta Uredba o varovanju delavcev pred tveganji zaradi poškodb z ostrimi pripomočki v zdravstvu, ki določa obveznosti delodajalca in delavca in uvaja nadzor na tem področju. Zdravje zdravstvenih delavcev in varnost pri delu sta tesno povezana z zdravjem bolnikov. Sprejetje Uredbe o varovanju delavcev pred tveganji zaradi poškodb z ostrimi pripomočki bo omogočilo izboljšanje delovnih pogojev v zdravstvenem sektorju in zagotovilo zmanjševanje števila z delom povezanih nesreč in bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: sharp injuries, healthcare sector, safe working environment

Workers in the healthcare sector are at risk for various professional diseases and injuries in their workplace. Such injuries are of concern as the workers may become infected by blood-borne pathogens and therefore deserve special attention. European and national legislation on safety at work and information points of European agencies for safe work were searched specifically for sharp injuries prevention and safety in healthcare sector. Safety and health in work environment are two of the most important areas of European politics on employment and social welfare. This requires collaboration of many partners from European Union member states, representatives from national government, public sector bodies, workers, unions, and employers. In Slovenian legislation, the European Commission Directive was implemented in June 2013 as the Decree on the protection of workers against risks from sharp injuries, which defines liabilities of employers and employees and institutes the control on the subject. The health of healthcare workers and work safety are closely connected with the health of patients. The implementation of the Directive in national legislation should improve working environments in healthcare sector and should diminish work-related injuries and illnesses.

[1] Darija Musič, dipl. m. s., dipl. ekon., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dmusic@onko-i.si

UVOD

Zdravstveni sektor zaposluje približno 10 % vseh delavcev v Evropski uniji, med njimi je več kot tri četrtine žensk. Podatki kažejo, da večina zdravstvenih delavcev ocenjuje, da sta njihovo zdravje in varnost ogrožena zaradi dela. Med poklicnimi tveganji v zdravstvenem sektorju prevladujejo biološko, kemično, fizikalno, ergonomsko in psihosocialno tveganje. Izpostavljenost poškodbam z iglami in ostrimi predmeti vzbuja zaskrbljenost zaradi tveganja za prenos s krvjo prenosljivih bolezni, kot so človeški virus imunske pomanjkljivosti, virus hepatitisa B, virus hepatitisa C in drugi *(1)*.

Evropski združenji Evropsko združenje delodajalcev v bolnišnicah in zdravstvenem sektorju (angl. *The European Hospital and Healthcare Employers' Association*, *HOSPEEM*) in Evropska zveza sindikatov javnih uslužbencev (angl. *European Federation of Public Service Unions*, EPSU) sta priznana evropska socialna partnerja v bolnišnicah in zdravstvenem sektorju, ki sta v okviru socialnega dialoga prva pričela postopek oblikovanja in izvajanja politike ravnanja z ostrimi predmeti. Novembra 2008 sta združenji obvestili Evropsko komisijo o začetku pogajanj, katerih končni cilj bo sklenitev okvirnega sporazuma o preprečevanju poškodb z ostrimi predmeti v bolnišnicah in zdravstvenem sektorju *(1, 2)*. Namen sporazuma je zagotoviti zaposlenim v zdravstvenem sektorju varno delovno okolje, preprečiti tveganja za poškodbe zdravstvenih delavcev z ostrimi predmeti, oblikovati celosten pristop na področju zaščite izpostavljenih oseb ter vzpostavitev sistema usposabljanja, osveščanja, poročanja, nadzora in ukrepanja na tem področju. Komisija je o predlogu obvestila Evropski ekonomsko-socialni odbor in Evropski parlament, ki je nato februarja 2010 sprejel resolucijo o omenjenem predlogu.

Direktiva Sveta 2010/32/EU z 10. 5. 2010 o izvajanju okvirnega sporazuma o preprečevanju poškodb z ostrimi pripomočki v bolnišnicah in zdravstvenem sektorju, ki sta ga sklenila HOSPEEM in EPSU, določa, da morajo države članice Evropske unije leta 2013 sprejeti zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev z direktivo, in zagotoviti, da socialni partnerji s sporazumom uvedejo potrebne ukrepe v prakso *(2)*.

VSEBINA IN GLAVNI POUDARKI DIREKTIVE

Vlada Republike Slovenije je sprejela Uredbo o varovanju delavcev pred tveganji zaradi poškodb z ostrimi pripomočki (Uradni list RS, št. 46/13), ki je stopila v veljavo 13. 6. 2013. Uredba se uporablja za vse delavce in sodelavce, ki opravljajo delo v zdravstveni dejavnosti, in ureja obveznosti delodajalca v zvezi s preprečevanjem poškodb, ki jih povzročajo ostri pripomočki, in v zvezi z varovanjem delavcev pred tveganji *(3)*.

Dolžnost vsakega delodajalca v bolnišnici in zdravstvenem sektorju je zagotoviti zdravo in varno delovno okolje, vključno s psihosocialnimi dejavniki in organizacijo dela. Pri pripravi politik in praks za doseganje varnega delovnega okolja morajo sodelovati vsi zaposleni. Predstavniki delodajalcev in delavcev si skupno prizadevajo izbrati varno delovno opremo, varne postopke dela, vrste usposabljanja, načine obveščanja in ukrepanja, da se prepreči poškodbe in ustvari varno delovno okolje. Pravilno in zadostno opremljeni, dobro usposobljeni in zaščiteni delavci v bolnišnicah in zdravstvenem sektorju so bistveni za preprečevanje tveganja poškodb ali okužb, ki so posledica poškodb z ostrimi predmeti *(3)*.

Glavna obveznost delodajalca je izdelava ocene tveganja za varnost in zdravje delavcev, ki uporabljajo ostre pripomočke. Če ocena tveganja dokaže tveganje za poškodbo ali okužbo na delovnem mestu, mora delodajalec zmanjšati uporabo ostrih pripomočkov na najmanjšo možno mero, zamenjati nevarne ostre pripomočke z varnimi oz. s pripomočki, ki imajo vgrajene varnostne mehanizme oz. katerih uporaba je dovoljena samo enkrat. Delodajalec mora izdati pisna navodila za varno uporabo in odstranjevanje odpadnih ostrih pripomočkov ter delavce tudi praktično usposobiti za njihovo varno uporabo, rokovanje in odstranjevanje. Prepovedana je uporaba pokrovčkov za ponovno zapiranje ostrih predmetov. Delodajalec mora občasno preverjati načine in postopke uporabe in odstranjevanja ostrih pripomočkov in o ugotovitvah obveščati delavce.

Uredba predpisuje, da mora delodajalec usposobiti delavce za pravilno in pravočasno ukrepanje v primeru nastanka nezgode z ostrimi pripomočki ter spodbujati prijavljanje poškodb. Dolžan je zagotoviti teoretično in praktično usposabljanje za ravnanje z ostrimi predmeti. V primeru izpostavljenosti krvi in telesnim tekočinam mora omogočiti delavcu serološko testiranje, imuno- in kemoprofilakso ter poskrbeti za zdravstveni nadzor in zdravljenje, če je to potrebno. Ko delodajalec izve za poškodbo delavca z ostrim pripomočkom, mora raziskati vzroke in okoliščine, ki so privedli do nezgode.

Vsak delavec je dolžan upoštevati navodila delodajalca s področja zdravja in varnosti pri delu *(4)*. Delavec je odgovoren ne le za svojo varnost in zdravje, temveč tudi za varnost in zdravje drugih oseb, na katere imajo njegova dejanja, povezana z delom, neposreden vpliv. Skladno z direktivo predpisuje uredba tudi denarne kazni za prekrške, ki so določene v taki višini, da so kazni učinkovite, sorazmerne in odvračilne ter znašajo 2.000–4.000 EUR za delodajalce in 100–1.000 EUR za delavce *(3)*.

V prihodnje bomo morali vzpostaviti kulturo poročanja o nezgodah, voditi evidenco nezgod pri delu z ostrimi pripomočki in načrtovati politiko varnosti in zdravja pri delu na podlagi zbranih podatkov ter več naporov vložiti v preventivo ter promocijo varnosti in zdravja pri delu *(5)*.

ZAKLJUČEK

Zdravje in varnost pri delu sta ključna pri povečevanju konkurenčnosti, produktivnosti in družbene blaginje. Varno delovno okolje v zdravstvenem sektorju je pomembno za bolnike in zdravstvene delavce, saj zagotavlja visoko kakovost zdravstvene oskrbe in omogoča varno zdravstveno obravnavo *(5)*.

LITERATURA

1. Evropska agencija za varnost in zdravje pri delu: Zdravje in varnost zdravstvenega osebja [internet]. Bilbao: European Agency for Safety and Health at Work; 2013 [citirano 2013 Nov 4]. Dosegljivo na: https://osha.europa.eu/sl/sector/healthcare
2. Direktiva Sveta 2010/32/EU 2010. Uradni list Evropske unije L 134, 10. 5. 2010.
3. Uredba o varovanju delavcev pred tveganji zaradi poškodb z ostrimi pripomočki 2013. Uradni list RS, št. 46/2013.
4. Zakon o varnosti in zdravju pri delu 2011. Uradni list RS, št. 43/2011.
5. Katedra za javno zdravje: Ekonomski učinki poškodb v delovnem okolju [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2011 [citirano 2013 Nov 4]. Dosegljivo na: http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/9d9d1e6d0903ad1f138e23d2e5b52fa5.pdf


BIOMEDICA
Vaš partner
pri testiranju
antibiotičnih
rezistenc.
Biomedis M.B. d.o.o. T +386 2 471 63 00 office@bmgrp.si
www.bmgrp.eu

BRUKER | TNCBIO the pure company | TREK DIAGNOSTIC SYSTEMS | CAPP | GEN-PROBE | NEXT ADVANCE | NORDIAG



BIOSPECTRA

KEMOMED

Prinašamo rešitve

Z vami že 15 let







Iščete rešitve na področju znanosti o življenju?
Potrebujete ustrezna orodja za analitiko?

Mi vam jih ponujamo!

- Reagenti za diagnostiko in biomedicino
- Instrumenti in tehnična podpora
- Potrošni material
- Aplikativna pomoč
- Pipetni program in akreditirane kalibracije
- Plastika

KEMOMED d.o.o., Svetovanje, trgovina in trženje • Kališka 9 • **PE:** Stritarjeva 5, 4000 KRANJ, Slovenija
T: 04 20 15 050 • **F:** 04 20 15 055 • **E:** info@kemomed.si • **W: www.kemomed.si**



medias international

Z vami že od leta 1992

Medias International d.o.o.
Leskoškova cesta 9D
SI-1000 Ljubljana
Telefon: 01 52 02 300
Fax: 01 52 02 495
info@medias-int.si
www.medias-int.si

BD BIOTEHNOLOGIJA
- Pretočni citometri
- Monoklonska protitelesa
- Celične kulture
- Falcon laboratorijskaplastika
- Molekularna diagnostika

BD MIKROBIOLOŠKI SISTEMI
- Bactec sistemi za hemokulture
- Sensi diski
- Gojišča (Difco, BBL) in reagenti
- Identifikacijski sistemi Crystal, Phoenix ID/AST
- MGIT za TBC sistem

BD VACUTAINER
- Sistemi za odvzem krvi
- Urinski sistemi

BD MEDICAL
- Diabetes - insulinke in igle za peresnike
- IV terapija
- Injekcijski sistemi
- Anestezija

BD

Bimos – Interstuhl Büromöbel,

Bio-Rad Medical Diagnostics,

Biolin Scientific,

Bioquell,

Biotage,

Biotest,

Delta T,

Ditabis,

EKF Diagnostic,

Eppendorf,

Eurofins GeneScan,

Eurofins MWG Operon,

Focus Diagnostics,

Hain Lifescience,

Heipha,

Hoefer,

IDEXX Laboratories,

Liofilchem,

Mart Microbiology,

Medical Wire (MWE),

Molecular Devices (Genetix).

Qiagen,

R-Biopharm,

Rosco Diagnostica,

SalvisLab,

Sarstedt,

Sifin,

Tecan,

Thermo Fisher Scientific (Revco),

Ultra Violet Products (UVP)

mediline



- *laboratorijska oprema*
- *potrošni materiali*
- *reagenti*

Mediline mešana trgovska družba, d.o.o.
Perovo 30 | p.p. 5 | SI-1241 Kamnik | Slovenija
T +386 (0)1 830 80 40 | F +386 (0)1 830 80 70 / 63
E info@mediline.si | I www.mediline.si

Novo

NOVA DIMENZIJA DIAGNOSTIKE HEMOKULTUR

Prvi popolnoma avtomatiziran sistem za hemokulture



Povečajte učinkovitost dela in prihranite čas.

Opremite svoj laboratorij z najnovejšo tehnologijo:

- zaslon na dotik,
- sistem za zaznavanje količine vzorca,
- avtomatsko branje črtnih kod,
- avtomatsko vstavljanje hemokulturnih vzorcev v aparat,
- avtomatsko izločanje pozitivnih in negativnih hemokulturnih vzorcev,
- inovativni algoritem za večjo občutljivost.

mikro+polo®
vaš partner za laboratorij

MIKRO+POLO d.o.o. / Zagrebška cesta 22 / 2000 Maribor / T: 02 614 33 00 / E: info@mikro-polo.si / I: www.mikro-polo.si.

REMAS

POSREDOVANJE IN ZASTOPSTVO

S STROKOVNO POMOČJO IN ZUNANJO KONTROLO VAM OMOGOČAMO BOLJŠE REZULTATE!

OXOID

DEDICATED TO MICROBIOLOGY

IMTEC

BIOREBA

Your Partner in Agro-Diagnostics



NOVATEC IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

IDEXX

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG

HEINZ HERENZ HAMBURG-GERMANY

DSB SÄUREBAU GMBH

DSB

Meridian Bioscience, Inc.

Inspired Science. Trusted Solutions.™

Human

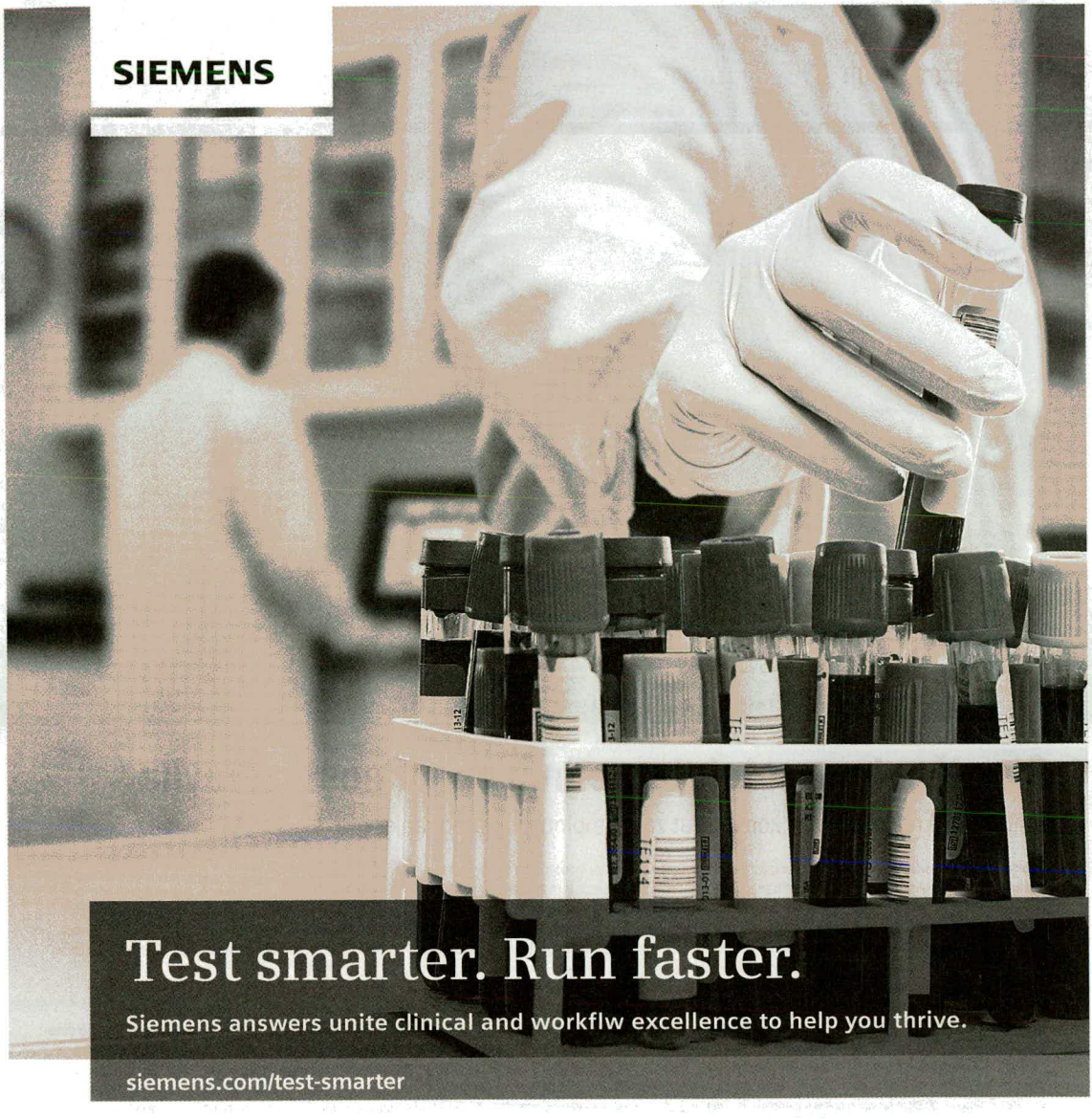
MicroBioLogics®

BOLTY

PALL Pall Corporation

virion\serion

Koseška cesta 8, 1000 Ljubljana, www.remas.si, remas@siol.net
040 633-820 / 427-082 Tel: 01 58 19 204 ali 01 58 19 205, fax: 01 58 19 232



Clinical diagnostic testing is part science and part business. Which means its overall performance depends on how well these two integral parts work together. Siemens Healthcare Diagnostics can make that happen. We offer answers that combine the extensive menu of tests you want with the leading-edge technology you need to run them efficiently. Not only do we deliver assays to support your clinical excellence, we commit all our technical know-how to developing innovative diagnostic solutions that increase productivity. What's more, we provide the education, services, and support that keep you running at your absolute best. So you can unite and transform both clinical and workflow performance to deliver the highest-quality patient care.

Find out how Siemens helps you work better by working with you. Visit **siemens.com/test-smarter**.

Answers for life.

Zinforo™
fosamilceftarolin



Nov cefalosporin, drugačen od drugih.

Skrajšani povzetek temeljnih značilnosti zdravila

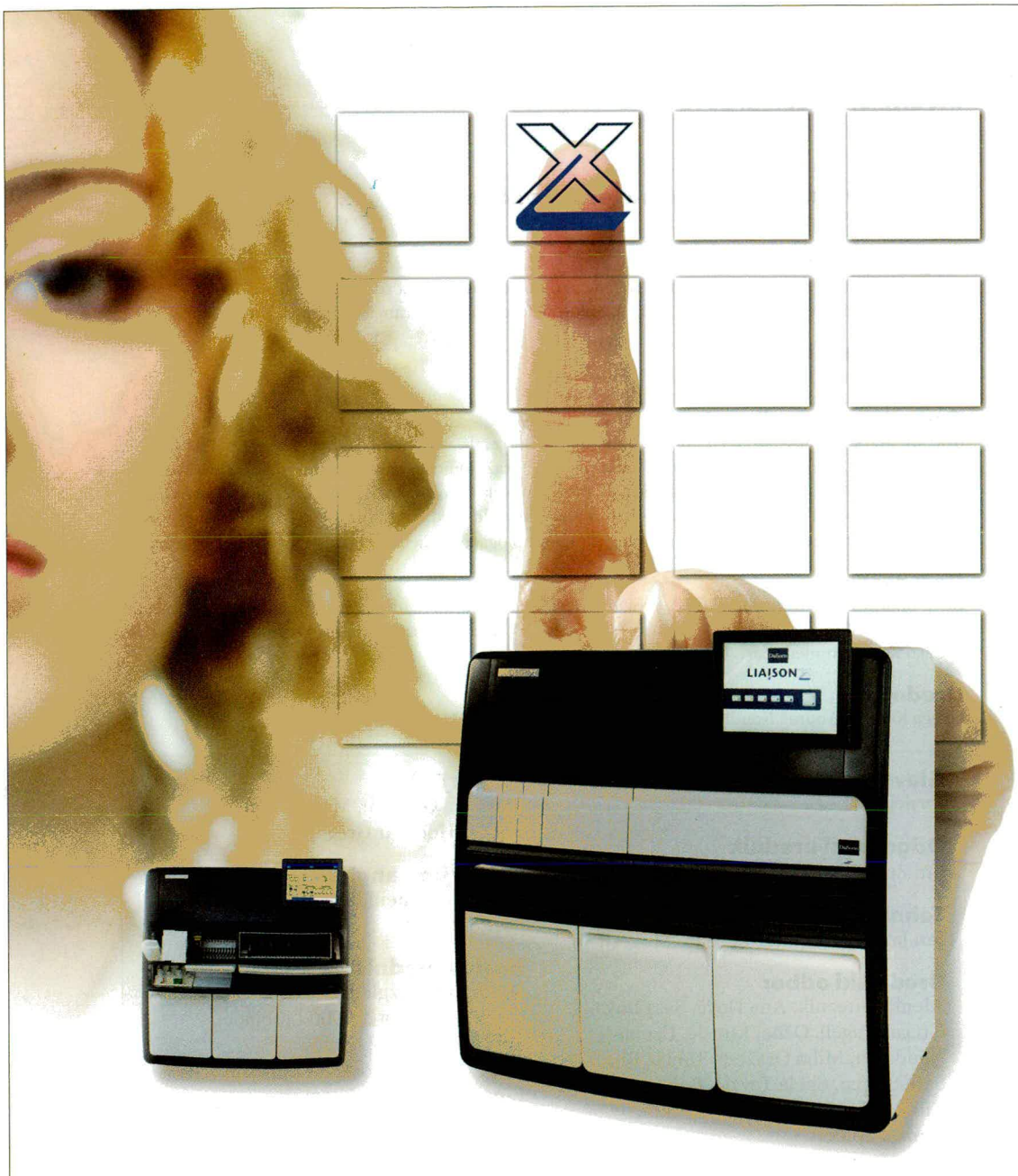
Zinforo 600 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Sestava: Ena viala vsebuje 600 mg fosamilceftarolina v obliki fosamilceftarolinijevega monoacetata monohidrata.
Indikacije: Zdravilo Zinforo je indicirano pri odraslih za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv ter zunajbolnišnične pljučnice.
Odmerjanje in način uporabe: Priporočeni odmerek za bolnike, stare 18 let ali več, je 600 mg na 12 ur v 60-minutni intravenski infuziji. Priporočeno trajanje zdravljenja zapletenih okužb kože in mehkih tkiv je od 5 do 14 dni, priporočeno trajanje zdravljenja zunajbolnišnične pljučnice pa 5 do 7 dni. Odmerek je treba prilagoditi, če je očistek kreatinina > 30 in ≤ 50 ml/min, in sicer na 400 mg na 12 ur v 60-minutni intravenski infuziji. Za specifična priporočila o prilagoditvi odmerjanja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) in končno odpovedjo ledvic, vključno z bolniki na hemodializi, ni dovolj podatkov.
Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, preobčutljivost za cefalosporinska zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb,takojšnja in huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija) na katerokoli drugo vrsto betalaktamskih zdravil za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. na peniciline ali karbapeneme)
Opozorila in previdnostni ukrepi: Možne so resne preobčutljivostne reakcije, občasno s smrtnim izidom. Če se med zdravljenjem z zdravilom Zinforo pojavi huda alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila prekiniti in ustrezno ukrepati. Med uporabo fosamilceftarolina sta bila opisana z zdravili za zdravljenje bakterijskih okužb povezani kolitis in psevdomembranski kolitis; segata lahko od blagega do smrtno nevarnega. Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki se jim med uporabo fosamilceftarolina ali po njej pojavi driska. V takšnih okoliščinah pride v poštev prenehanje zdravljenja s fosamilceftarolinom in uporaba podpornih ukrepov, obenem z uporabo specifičnega zdravljenja proti Clostridium difficile. Med zdravljenjem z zdravilom Zinforo ali po njem se lahko pojavi superinfekcija. Zdravilo Zinforo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s konvulzivno motnjo. Na voljo ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče dati specifična priporočila za prilagajanje odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) in končno odpovedjo ledvic, vključno z bolniki na hemodializi. Zato zdravila Zinforo v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Med zdravljenje s cefalosporini se lahko pojavi pozitiven izvid direktnega antiglobulinskega testa (DAGT – direct antiglobulin test). Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Zinforo ali po njem pojavi anemija, je treba pregledati glede možnosti pojava hemolitične anemije.
Nosečnost in dojenje: Zaradi previdnosti se je zdravilu Zinforo med nosečnostjo bolje izogniti, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z antibiotikom, ki ima takšen protibakterijski profil kot zdravilo Zinforo. Ni znano, ali se fosamilceftarolin ali ceftarolin pri človeku izloča v materino mleko. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Zinforo, upoštevaje koristi zdravljenja za žensko.
Medsebojno delovanje zdravil: Študije medsebojnega delovanja zdravil s fosamilceftarolinom niso bile izvedene. Možnost za medsebojno delovanje ceftarolina ali fosamilceftarolina z zdravili, ki se presnavljajo z encimi P450, je predvidoma majhna, ker in vitro niti ne zavirata niti ne inducirata encimov P450. Ceftarolin ali fosamilceftarolin se in vitro ne presnavljata z encimi P450, zato ni verjetno, da bi njuna sočasna uporaba z induktorji ali zaviralci P450 vplivala na farmakokinetiko ceftarolina. Ceftarolin in vitro ni ne substrat ne zaviralec ledvičnih privzemnih prenašalcev (OCT2, OAT1 in OAT3). Zato ni pričakovati medsebojnih delovanj ceftarolina z zdravili, ki so substrati ali zaviralci (npr. probenecid) teh prenašalcev.
Neželeni učinki: Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zinforo, so bili driska, glavobol, navzea in srbenje. Na splošno so bili blagi ali zmerni.
Vrsta in vsebina ovojnine: 20-ml steklena viala (iz stekla tipa 1), zaprta z gumijastim (halobutilnim) zamaškom, aluminijsko zaporo in odstranljivim pokrovčkom; zdravilo je pakirano v pakiranje z 10 vialami.
Datum priprave besedila: avgust 2012
Imetnik dovoljenja za promet: AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švedska.
Dodatne informacije so na voljo pri: AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Informacija pripravljena: maj 2013. Samo za strokovno javnost.

AstraZeneca

ZIN 14/13 P



LIAISON® XL

Innovation to meet your needs

DiaSorin

The Diagnostic Specialist

Medicinski razgledi 2013
Letnik 52
Supplement 6

5. Baničevi dnevi – Okužbe povezane z zdravstvom
Zbornik srečanja

Organizatorji
Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe slovenskega zdravniškega društva,
Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica, Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, Nova Gorica

Glavni urednik zbornika
prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med

Organizacijski odbor
doc. dr. Marko Vudrag, dr. med., predsednik, Ingrid Berce, dr. vet. med., Andreja Mezinec, Tjaš Prinčič, univ. dipl. soc., Barbara Hrast, univ. dipl. mikrobiol., Andraž Godicelj, univ. dipl. mikrobiol., Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica; Jerneja Fišer, dr. med., Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica; prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med., prof. dr. Katja Seme, dr. med., doc. dr. Tadeja Matos, dr. med., asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani.

Recenzenti
prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med, prof. dr. Mario Poljak, dr.med., dipl. biol., prof. dr. Katja Seme, dr. med., Asist. Mateja Pirš, dr.med., doc. dr. Tadeja Matos, dr.med, doc.dr. Mateja Logar, dr. med, prof. dr. Srečko Koren, dr.med, asist. Nataša Švent Kučina, dr. med.

Uredništvo
Grega Kragelj, Andraž Nendl, Urban Neudauer, Špela Tevžič, Danaja Žolger

Glavni urednik
Jernej Drobež

Odgovorni urednik
Jan Žmuc

Tehnični uredniki
Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Uredniški odbor
Alenka Biteznik, Ana Dovč, Saša Ilovar, Grega Kragelj, Ožbej Kunšič, Urban Neudauer, Miha Oražem, Tomaž Rus, Saša Štupar, Špela Tevžič, Bogdan Vidmar, Dinko Zavrl, Črt Zavrnik, Danaja Žolger

Lektorji
Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja Hočevar Gregorič

Lektorji za angleški jezik
Kristijan Armeni, Ksenija Davidovič, Lara Vidmar

Naslov uredništva
Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana
Tel., faks: (01) 52 42 356
http://www.medrazgl.si
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo
Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Prelom
Boex DTP, d. o. o.

Tisk
Itagraf, d. o. o.

Fotografija na naslovnici
Marko Vudrag

Copyright © Medicinski razgledi 2013
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

Šempeter pri Novi Gorici, november 2013